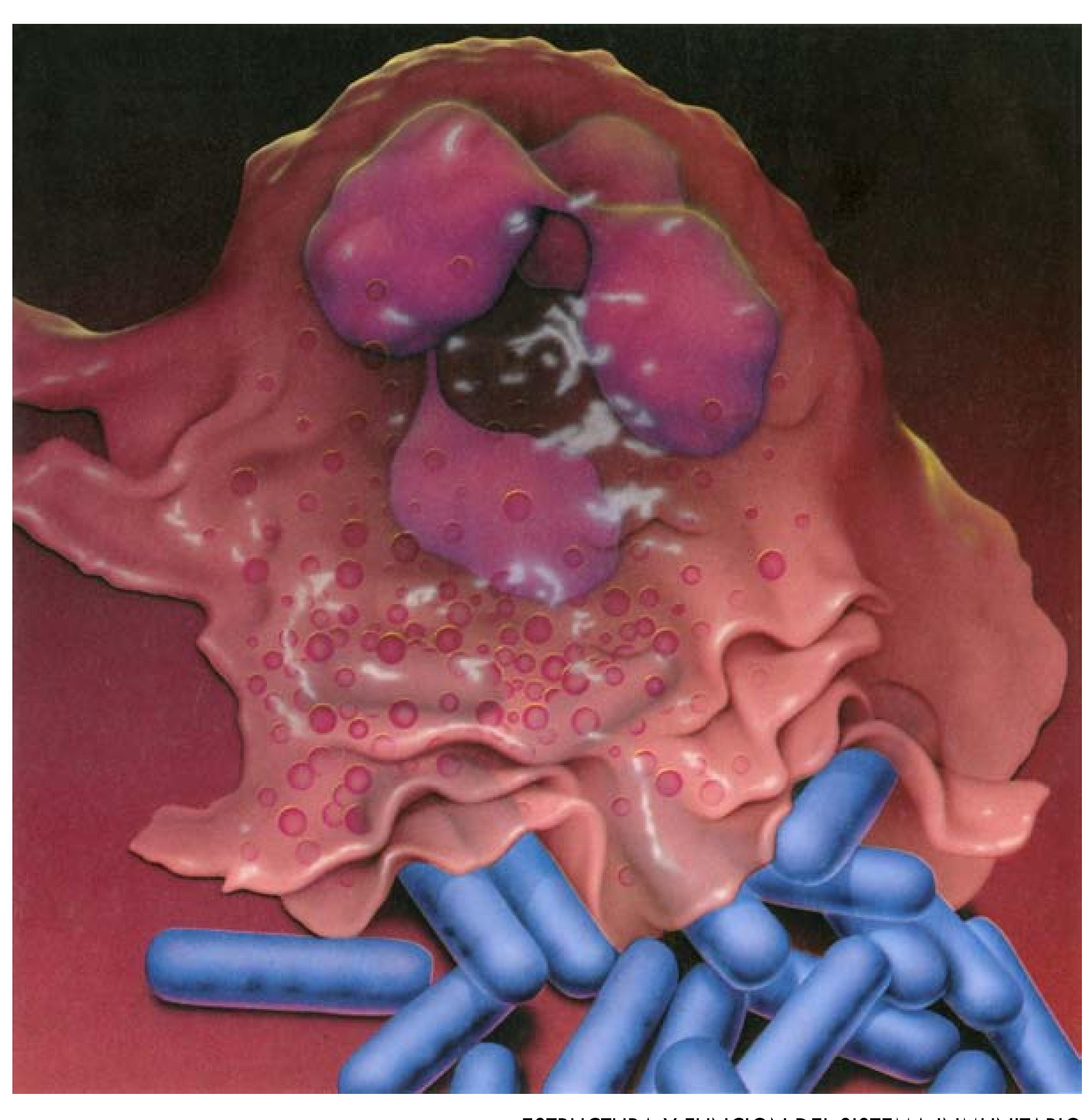
INVESTIGACION y CIENCIA

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNITARIO

EL SIDA: QUIEBRA DE LA INMUNIDAD

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN



ESTRUCTURA Y FUNCION DEL SISTEMA INMUNITARIO

NOVIEMBRE 1993
700 PTAS.

Los espacios en gris
corresponden a publicidad
en la edición impresa

INVESTIGACION y CIENCIA

Noviembre de 1993 Número 206

Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

SECCIONES

PROCEDENCIA DE LAS ILUSTRACIONES

Portada realizada por Gary Carlson

Página	Fuente
8	J. Bertran/Leo de Wys, Inc.
10	Dimitry Schidlovsky
11	Peter M. Colman y William R. Tulip, CSIRO
12	Tomo Narashima (*izquierda*) Dimitry Schidlovsky (*dererecha*)
13	Dimitry Schidlovsky
14	Tom Mandel y Rosie van Driel, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research
15-16	Dimitry Schidlovsky
19	Robert Becker/Custom Medical Stock
20	Jared Schneidman y Guilbert Gates/JSD
21	Roberto Osti
22-24	Jared Schneidman y Guilbert Gates/JSD
27	Don Fawcett/Science Source, Photo Researchers, Inc.
28-29	Ian Worpole
30-31	Roberto Osti
32	Paul Travers, Universidad de Londres
33	Ian Worpole
42	CNRI/Science Photo Library, Custom Medical Stock
44	Patricia J. Wynne
45-47	George Retseck
48	Patricia J. Wynne
49	R. D. Owen, H. P. Davis y R. F. Morgan, *Journal of Heredity*, Vol. 37, N.º 10, octubre, 1946
51	Peter Charlesworth/J. B. Pictures
52-55	Roberto Osti (*arriba*) Michael Goodman (*abajo*)
56-57	Michael Goodman (*arriba*) Roberto Osti (*abajo*)
58	NIBSC/SPL, Photo Researchers, Inc.
60	Kirk Muldoff (*arriba*), Jan M. Orenstein, Universidad George Washington (*abajo*)
62-63	Tomo Narashima
64	Anthony S. Fauci, National Institute of Alergy and Infectious Diseases
65	Johnny Johnson
68	Stephanie Rausser; *MRI scans*: Rahul Mehta y Dieter Enzman, Universidad de Stanford
70	Moses Rodriguez, Mayo Foundation
72-75	Dimitry Schidlovsky
76	Stanford Visual Arts Service
78	Dan Wagner
81	Dana Burns-Pizer
83	Jeremy Burgess/SPL, Photo Researchers
84	Tomo Narashima
85	Ann M. Dvorak, Facultad de Medicina de Harvard
86	St. Bartolomew's Hospital, Londres/SPL, Photo Researchers, Inc.
88	Max Aguilera-Hellweg; Universidad de California en San Francisco
90	Patricia J. Wynne
91	James Holmes, Cell Tech Ltd./SPL, Photo Researchers, Inc.
92-95	Laurie Grace
96-97	David Harding/Tony Stone Imagenes
98-99	Johnny Johnson
100-101	Jana Brenning
102	Dana Burns-Pizer
103	Jana Brenning (*arriba*), Johnny Johnson (*abajo*)
104	CNRI/SPL, Photo Researchers, Inc.
110-113	Johnny Johnson

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Esteban Santiago: *Sistema inmunitario: entre la vida y la muerte* y *Reconocimiento del propio organismo por el sistema inmunitario;* Antonio de la Hera: *Formación y desarrollo del sistema inmunitario* y *Enfermedades infecciosas y sistema inmunitario*; Ana María Rubio: *Reconocimiento inmunitario de cuerpos extraños* y *Sida y sistema inmunitario*; Santiago Torres: *Autoinmunidad*; Cristina Balagué y Francisco X. Real: *La alergia y el sistema inmunitario*; Luis Bou: *Aplicación terapéutica del sistema inmunitario* y *Juegos matemáticos*; José Manuel García de la Mora: *¿Sobreviviremos?*; J. Vilardell: *Hace...*; Angel Garcimartín: *Perfiles*

Ciencia y sociedad:
Luis Bou, Esteban Santiago, J. P. Campos, Ramón Pascual

Ciencia y empresa:
Manuel Puigcerver

INVESTIGACION Y CIENCIA

DIRECTOR GENERAL Francisco Gracia Guillén
EDICIONES José María Valderas, *director*
Juan Pedro Campos
ADMINISTRACIÓN Pilar Bronchal, *directora*
PRODUCCIÓN César Redondo Zayas
M.ª Cruz Iglesias Capón
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona (ESPAÑA)
Teléfono (93) 414 33 44 Telefax (93) 414 54 13

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR Jonathan Piel
BOARD OF EDITORS Alan Hall, *Executive Editor*; Michelle Press, *Managing Editor*; John Rennie, Russell Ruthen, *Associate Editors*; Timothy M. Beardsley; W. Wayt Gibbs; John Horgan; Marguerite Holloway; *Senior Writer*; Philip Morrison, *Book Editor*; Corey S. Powell; Philip E. Ross; Ricki L. Rusting; Gary Stix; Paul Wallich; Philip M. Yam.
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER John J. Hanley
CHAIRMAN OF THE BOARD Dr. Pierre Gerckens
CHAIRMAN EMERITUS Gerard Piel

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono (93) 414 33 44
Fax (93) 414 54 13

Precios de suscripción, en pesetas:

	Un año	Dos años
España	7.700	14.000
Extranjero	8.400	15.400

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 700 pesetas
Extraordinario: 900 pesetas

—Todos los precios indicados incluyen el IVA, cuando es aplicable.

— En Canarias, Ceuta y Melilla los precios incluyen el transporte aéreo.

— El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.

DISTRIBUCION

para España:

MIDESA
Carretera de Irún, km. 13,350
(Variante de Fuencarral)
28049 Madrid Tel. (91) 662 10 00

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª – 08021 Barcelona
Teléfono (93) 414 33 44

PUBLICIDAD

Gustavo Martínez Ovín
Menorca, 8, bajo, centro, izquierda.
28009 Madrid
Tel. (91) 409 70 45 – Fax (91) 409 70 46

Cataluña y Baleares:
Miguel Munill
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona
Tel. (93) 321 21 14
Fax (93) 414 54 13



ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 - 76

Fotocomposición: Tecfa. Línea Fotocomposición, S.A. Almogàvers, 189 - 08018 Barcelona
Fotocromos reproducidos por Scan V2, S.A., Avda. Carrilet, 237 - 08907 l'Hospitalet (Barcelona)
Imprime Rotographik, S.A. Ctra. de Caldes, km 3,7 - Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España

Hace...

... *cincuenta años*

SCIENTIFIC AMERICAN: «Ya es posible instalar acondicionadores de aire en los submarinos gracias a un fluido no tóxico y no explosivo llamado "Freón-12", que es un refrigerante de fluoruro inocuo, inodoro e ininflamable. No estalla al entrar en contacto con los hornillos eléctricos de las cocinas de los submarinos, ni reacciona con los productos químicos que purifican el aire. Las tripulaciones de los sumergibles que llevan estas instalaciones pueden incluso fumar.»

«Después de la guerra los vidrios de superficie antirreflectora, desarrollados para usos militares por American Optical y RCA, podrán aplicarse, con buenos resultados, a la fabricación de numerosos artículos utilitarios. Pensamos en parabrisas carentes de reflexiones peligrosas, gafas más discretas, instrumentos de lectura más cómoda, lentes fotográficas más rápidas, vidrios para escaparate no reflectantes, microscopios más eficientes y otros instrumentos transmisores de luz.»

«Es corriente que hoy en día sean muchos los diarios y revistas que predicen para el futuro inmediato al fin de la guerra la presencia de un avión privado en cada garaje. La General Aircraft Corporation ha dejado traslucir algo acerca de sus planes. Una cita profética: 'Nuestro hombre de negocios sale de su casa por la mañana en su 'automóvil' y se encamina al aeropuerto. Mientras su vehículo reposta combustible, los operarios montan las alas, un trabajo de cinco minutos. Tras volar a su destino, le desmontan las alas, conduce su 'automóvil' al centro, realiza sus gestiones, retorna al aeropuerto y, tras ponerse otra vez las alas, vuela a su siguiente destino.»

«El rayón y otras fibras están abriendo una profunda brecha en el monopolio del algodón para la fabricación de hilos para neumáticos y amenazan otros baluartes. Pero la ciencia quiere alterar la situación. Se están desarrollando numerosas formas de diseño para productos de algodón; se están elaborando tratamientos químicos para cambiar el tacto, el aspecto y la calidad de los tejidos de algodón; éstos ya se hacen impermeables, imputrescibles, ignífugos y a prueba de salpicaduras.»

... *cien años*

SCIENTIFIC AMERICAN: «Si los mamíferos placentarios ordinarios evolucionaron a partir de animales con bolsa abdominal, como los modernos marsupiales, ciertamente en algunos de ellos habría que reconocer alguna traza del marsupio. El doctor H. Klaatsch acaba de hacer el interesante anuncio de que, en la mayoría de los mamíferos placentarios, se advierten esas trazas. En los lémures se ha encontrado algo parecido y un investigador sugiere ya la hipótesis de que en los corderos también pueden detectarse trazas de la bolsa.»

«"Hace tiempo puse un motor aéreo en una balanza Fairbanks y lo arranqué", expone Thomas A. Edison. "Aunque aligeró la balanza, no voló. En otra ocasión improvisé un disco setiforme con obturadores y lo conecté con un pistón rápido montado en un cilindro perpendicular. Los obturadores se abrían y cerraban. De haber conseguido una velocidad suficiente, una milla por segundo digamos, la inercia o resistencia del aire habría sido tan fuerte como el acero y la acción rápida de los obturadores habría impulsado la máquina."»

«La American Telephone and Telegraph Company ofreció recientemente una demostración de sus líneas telefónicas de larga distancia a un pequeño grupo de invitados que se reunieron en su edificio de Cortland Street. Entre los asistentes se encontraban el doctor Von Helmholtz y el profesor Alexander Graham Bell. Un conjunto de receptores convenientemente preparados permitía acceder a la línea a cada uno de los congregados. Se establecieron conexiones sucesivamente con Boston, Chicago y Washington y se pudo hablar con los empleados de la compañía establecidos en esos lugares. Se tocó además una corneta que pudo oírse a través de más de 800 kilómetros de cable con la misma claridad que si la hubieran tocado en la habitación de al lado.»

«Por razones de economía, y especialmente por seguridad, es indispensable que durante la noche se corte el gas en el contador de cada casa. La lámpara de noche móvil, que funciona gastando sólo un centavo por noche, ofrece la ventaja de acompañar a quienes deban subir o bajar la escalera después de que se haya apagado el gas. Basta con sujetar al pie de la escalera un contrapeso ligero unido a la lámpara mediante un cordel, y la lámpara entonces asciende con la persona y le proporciona luz en su camino. Cuando la persona llega al piso de destino, la lámpara, soltando el contrapeso, desciende por su peso hasta el pie del hueco de la escalera. Para bajar acompañados de la luz, basta con elevar la lámpara con la cadena de la que cuelga (la operación requiere tres segundos) y sujetarle el contrapeso. La lámpara entonces sigue a la persona escalera abajo.»



Lámpara móvil para escalera



Sistema inmunitario: entre la vida y la muerte

El sistema inmunitario nos define y nos defiende. Así hace posible la vida. Pero su fracaso trae la enfermedad y la muerte. El estudio de su naturaleza lleva a una concepción unificada de la biología

Sir Gustav J. V. Nossal

¿Qué compartieron Franz Schubert, John Keats y Elizabeth Barrett? El genio creador y su trágica muerte prematura por enfermedades infecciosas que hoy se habrían curado o prevenido. El progreso habido en el tratamiento de estas enfermedades es, sin duda, uno de los grandes logros de la ciencia moderna. Se ha erradicado la viruela; la poliomielitis y el sarampión podrían convertirse en un mal recuerdo del pasado cuando doble el milenio. Hasta la aparición de la pandemia del sida los países industrializados ya no las consideraban problemas perentorios.

Este gran progreso de la salud pública justificaría por sí solo los esfuerzos hechos en la investigación del sistema inmunitario. Pero la inmunología no estudia sólo la naturaleza de las infecciones y su prevención; aborda nuevos enfoques para el tratamiento del cáncer y de las enfermedades causadas por una mala respuesta inmunitaria, y da base científica al examen de la organización química de los sistemas vivos y a la integración de los conocimientos así obtenidos en un cuadro del funcionamiento del cuerpo como un todo.

Reconozco con cierta vergüenza que tardé en darme cuenta de la importancia soterrada de la inmunología. En mi juventud, allá por los años cincuenta, me atraía con fuerza el estudio de los virus; confiaba en que él nos revelaría los secretos del proceso de la vida. Entre mis aspiraciones estaba la de estudiar bajo la dirección de Sir Frank Macfarlane Burnet en el Instituto Walter y Eliza Hall de Investigaciones de Melbourne.

Terminada la carrera de medicina y superado el período de internado hospitalario, se me aceptó. Pero Burnet acababa de escribir por entonces que su interés por los virus había decaído; quería dedicarse al estudio del sistema inmunitario. Me quedé muy abatido. Pensaba yo que Louis Pasteur, Paul Ehrlich y Emil A. von Behring habían descubierto ya las verdades básicas de la inmunidad. La salud pública, aplicación principal de la investigación inmunológica, me había parecido la asignatura más tediosa de la carrera.

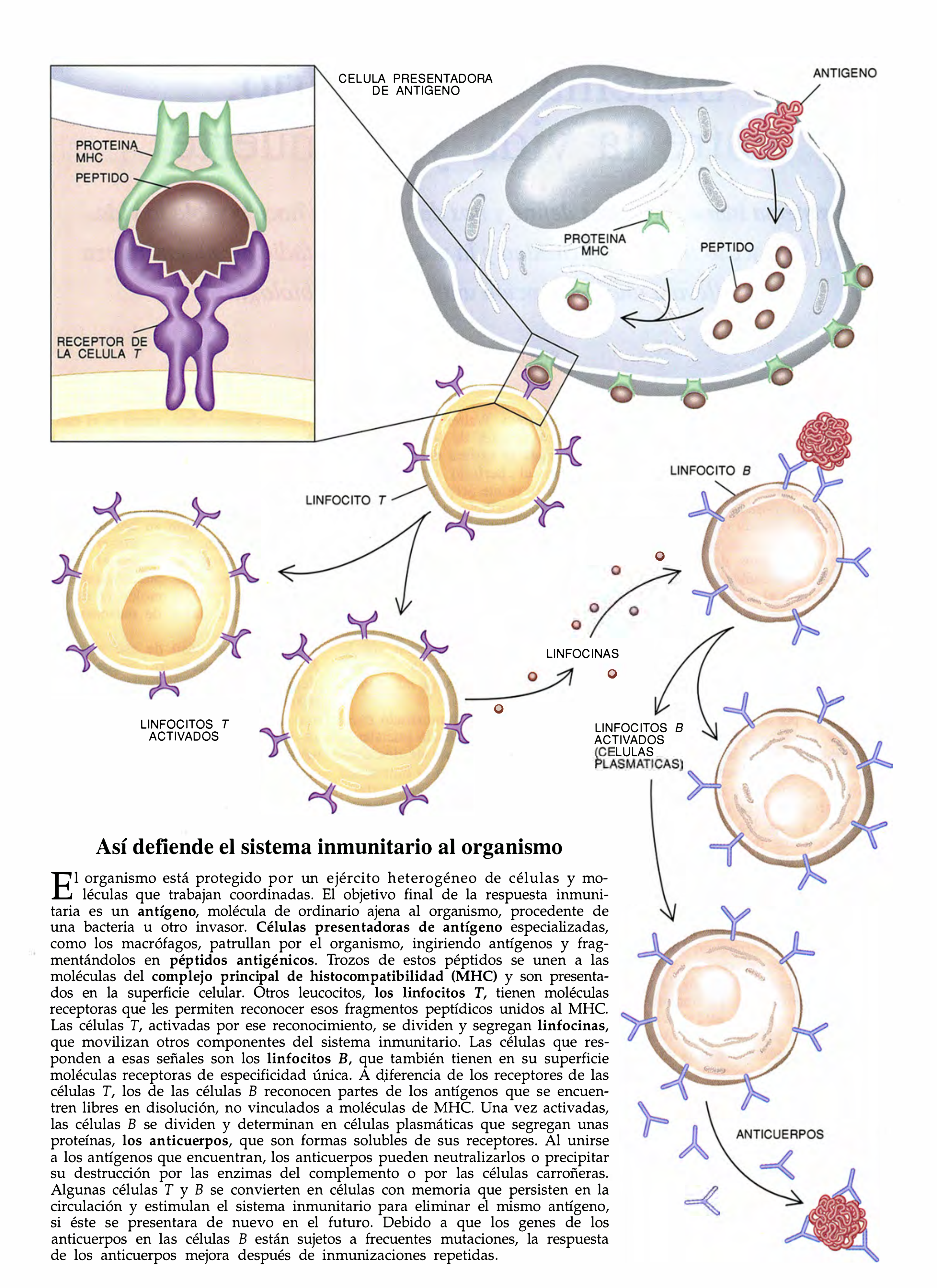
Los años me han demostrado cuán errado andaba. Justo cuando iniciaba el doctorado, toda una serie de descubrimientos relacionados con la inmunidad abría un nuevo capítulo, extraordinario, de la historia de la biomedicina. Se observó que una variedad de leucocitos, los linfocitos destructores de los microbios patógenos que penetran en el organismo humano, pueden atacar a las células cancerosas y mantenerlas a raya, al menos temporalmente. Otros experimentos demostraron que los linfocitos no siempre eran tan benéficos. Actúan, por ejemplo, contra las células foráneas de un órgano trasplantado, y lo rechazan. Si se quiebra la regulación del sistema inmunitario, los linfocitos atacan a las células del propio cuerpo, al que debieran proteger, con resultado de enfermedad autoinmune de pronóstico posiblemente letal.

Estos hallazgos redoblaron el interés por uno de los problemas centrales, y más desconcertantes, de los relacionados con el sistema inmunitario: el de su capacidad de reconocer un número que parece infinito de virus, bacterias y otros elementos foráneos que amenazan la salud del organismo. En la mayoría de las interacciones bioquímicas, como es el caso de la unión de una hormona con su receptor o la adhesión de un virus a la célula hospedadora, la evolución ha refinado a lo largo de miles y miles de siglos el proceso de modo que cada molécula se una con su complementaria, y lo haga de una manera precisa y predeterminada. Pero el sistema inmunitario no puede predecir cuál será la próxima molécula extraña con la que habrá de enfrentarse.

Para salir al paso de ese reto, el sistema inmunitario acude a un elemento crucial: el anticuerpo, una proteína de gran tamaño descubierta por von Behring y Shibasaburo Kitasato en 1890. Los anticuerpos detectan y neutralizan los invasores extraños, bacterias o virus; también recubren los microbios de forma que sean apetecibles a los macrófagos limpiadores. Cada tipo de anticuerpo actúa sólo frente a una molécula específica, su antígeno. Por eso los anticuerpos que atacan a los bacilos del ántrax resultan ineficaces contra los de la fiebre tifoidea. Durante muchos años los biólogos pensaron que el antígeno era una especie de molde alrededor del cual el anticuerpo adquiría una forma complementaria. Esta teoría, cuya articulación precisa se debió a Felix Haurowitz en 1930 y que luego hizo suya Linus Pauling, gozó del favor de los biólogos hasta 1960.

1. LA VACUNACION GENERALIZADA de los niños en Nigeria y otros países en vías de desarrollo ha reducido de manera drástica la incidencia de la difteria y la poliomielitis. La ofensiva mundial contra las enfermedades infecciosas ha sido uno de los triunfos de la inmunología.

SIR GUSTAV J. V. NOSSAL, director del Instituto Walter y Eliza Hall de Investigaciones Médicas, enseña biología en la Universidad de Melbourne, donde se recibió de doctor en 1960. Es miembro de distintas academias extranjeras. De entre sus aportaciones a la inmunología, destacan el principio "una célula, un anticuerpo" y el descubrimiento de los mecanismos de captación del antígeno.



Así defiende el sistema inmunitario al organismo

El organismo está protegido por un ejército heterogéneo de células y moléculas que trabajan coordinadas. El objetivo final de la respuesta inmunitaria es un **antígeno**, molécula de ordinario ajena al organismo, procedente de una bacteria u otro invasor. **Células presentadoras de antígeno** especializadas, como los macrófagos, patrullan por el organismo, ingiriendo antígenos y fragmentándolos en **péptidos antigénicos**. Trozos de estos péptidos se unen a las moléculas del **complejo principal de histocompatibilidad (MHC)** y son presentados en la superficie celular. Otros leucocitos, **los linfocitos *T*,** tienen moléculas receptoras que les permiten reconocer esos fragmentos peptídicos unidos al MHC. Las células *T*, activadas por ese reconocimiento, se dividen y segregan **linfocinas**, que movilizan otros componentes del sistema inmunitario. Las células que responden a esas señales son los **linfocitos *B***, que también tienen en su superficie moléculas receptoras de especificidad única. A diferencia de los receptores de las células *T*, los de las células *B* reconocen partes de los antígenos que se encuentren libres en disolución, no vinculados a moléculas de MHC. Una vez activadas, las células *B* se dividen y determinan en células plasmáticas que segregan unas proteínas, **los anticuerpos**, que son formas solubles de sus receptores. Al unirse a los antígenos que encuentran, los anticuerpos pueden neutralizarlos o precipitar su destrucción por las enzimas del complemento o por las células carroñeras. Algunas células *T* y *B* se convierten en células con memoria que persisten en la circulación y estimulan el sistema inmunitario para eliminar el mismo antígeno, si éste se presentara de nuevo en el futuro. Debido a que los genes de los anticuerpos en las células *B* están sujetos a frecuentes mutaciones, la respuesta de los anticuerpos mejora después de inmunizaciones repetidas.

Mediados los años sesenta, el modelo del molde empezó a cuartearse. Gordon L. Ada, del Instituto Hall, y yo demostramos que las células productoras de anticuerpos no contenían antígeno alguno alrededor del cual adquiriese su forma el anticuerpo. El estudio de las enzimas demostraba que la estructura de una proteína dependía exclusivamente del orden preciso en que están encadenados los aminoácidos que la constituyen. Además, Francis Crick concluyó que la información fluye en los sistemas biológicos del ADN al ARN y de éste a la proteína. Por esta razón, las proteínas antigénicas no podían definir nuevas proteínas de anticuerpos, sino que la información de las estructuras de los anticuerpos tenía que estar codificada en los genes. Estos hallazgos pusieron sobre el tapete una cuestión espinosa: si los genes son los que dictan la síntesis de los anticuerpos, ¿cómo es posible que existan genes específicos para cada uno de los millones de anticuerpos diferentes que el organismo puede fabricar?

En 1955 Niels K. Jerne, entonces en el Instituto de Tecnología de California, propuso una posible explicación de la diversidad de los anticuerpos. Apuntó que la respuesta inmunitaria se debía a procesos basados en la selección, no en la información; vale decir, los mamíferos están capacitados para sintetizar miles de millones de anticuerpos diferentes, y la llegada de un antígeno no hace sino acelerar la formación del anticuerpo que mejor encaje con él.

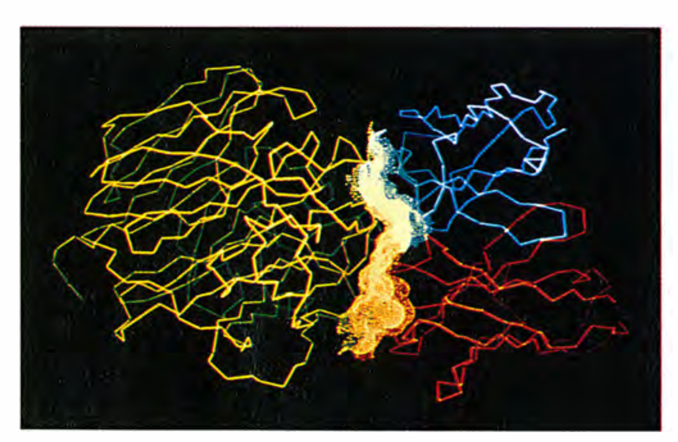
Dos años después, Burnet y David W. Talmage, de la Universidad de Colorado, presentaron por separado la hipótesis de que los anticuerpos se asientan sobre la superficie de los linfocitos y cada linfocito lleva sólo un tipo de anticuerpo. Cuando un antígeno extraño penetra en el organismo, acabará encontrando un linfocito que posea un receptor en el que encaje; lo estimulará químicamente, y provocará así su división y la producción masiva del anticuerpo oportuno. En 1958, Joshua Lederberg, de paso por el Instituto Hall, y yo demostramos que cuando un animal es inmunizado con dos antígenos diferentes, cada célula productora de anticuerpos produce sólo un único tipo de anticuerpos.

Poco después, Gerald M. Edelman, de la Universidad Rockefeller, y Rodney R. Porter, de Oxford, descubrieron que los anticuerpos están compuestos por cuatro proteínas pequeñas llamadas cadenas. Cada anticuerpo posee dos cadenas pesadas iguales y dos ligeras, idénticas también. El entrelazamiento de una cadena pesada y de una ligera crea un sitio activo capaz de reconocer un antígeno; cada molécula de anticuerpo, pues, tiene dos sitios de reconocimiento idénticos. La gran diversidad de anticuerpos puede explicarse a partir de que sean dos las cadenas que intervienen en la formación del sitio de unión, pues el número de emparejamientos posibles es muy grande.

Los experimentos de Susumu Tonegawa, del Instituto de Inmunología de Basilea, condujeron a la descripción definitiva del proceso mediante el cual el sistema inmunitario produce tantos tipos distintos de anticuerpos. A diferencia de lo que ocurre con la inmensa mayoría de los genes, él observó que los portadores de la información correspondiente a las cadenas pesadas no se encontraban en el óvulo fecundado; la información residía, por contra, en cuatro conjuntos de minigenes localizados en partes del núcleo muy separadas. La diversidad de los anticuerpos nace del tamaño de estas familias de minigenes: existen más de 100 tipos de genes V (variables), 12 genes D (diversidad) y cuatro genes J (del inglés "joining", unión). Los genes C, o constantes, varían de modo que afectan sólo a la función del anticuerpo, pero no a su afinidad antigénica.

Durante el desarrollo de una célula productora de anticuerpos, un miembro de cada uno de los conjuntos de minigenes salta de su posición original y se liga a otro hasta formar un gen V-D-J-C completo. Este reagrupamiento génico permite que se formen hasta 4800 variedades diferentes (100 × 12 × 4 × 1) de cadenas pesadas. El mismo proceso tiene lugar en la formación de los genes de las cadenas ligeras, con la salvedad de que sólo tienen segmentos V, J y C; en este caso, pues, las combinaciones básicas son 400. La diversidad de las cadenas pesadas y ligeras permite la existencia de 4800 × 400, o sea, 1.920.000 genes de anticuerpos. Además, ciertas enzimas especiales pueden insertar unidades adicionales de ADN en las uniones entre los segmentos V y D o D y J cuando éstos se enlazan, lo que de nuevo incrementa el número de posibles anticuerpos sintetizables.

A pesar de su enorme flexibilidad, los anticuerpos no pueden por sí solos proporcionar una protección completa frente al ataque infeccioso. Los gérmenes de algunas enfermedades, la tuberculosis, por ejemplo, se deslizan hacia el interior de sus células hospedadoras con una rapidez tal que pueden pasar inadvertidos a las moléculas de anticuerpos. En estos casos, entra en acción una segunda forma de respuesta inmunitaria. En cuanto se inflaman las células infectadas, acuden

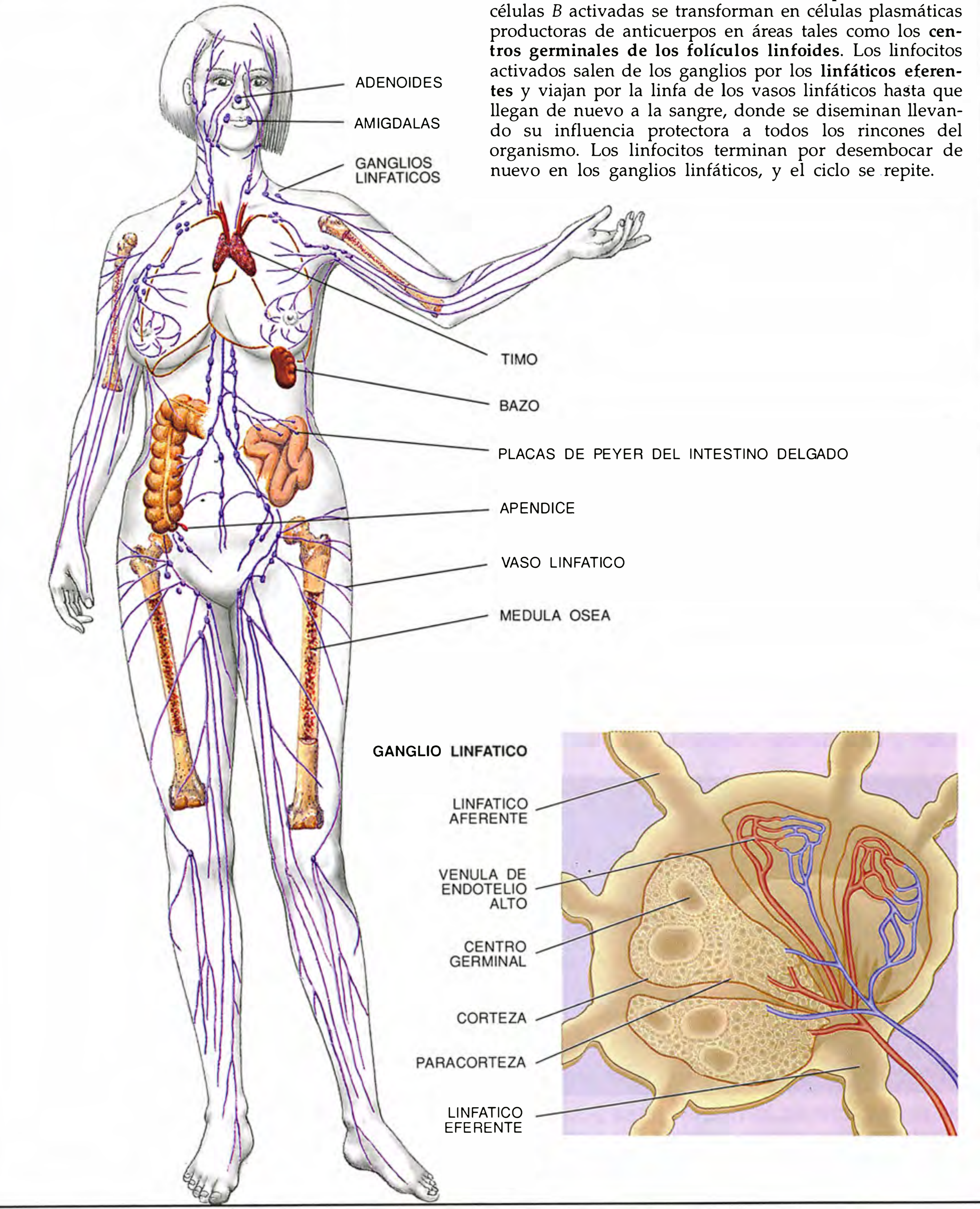


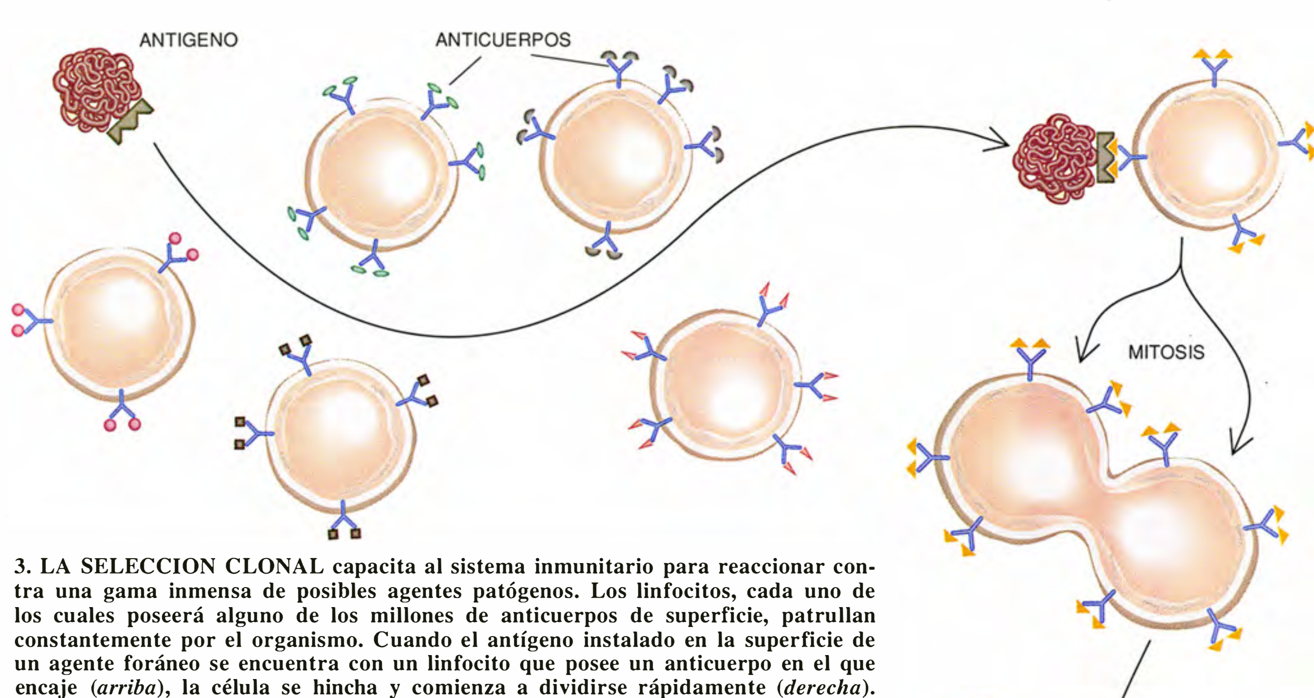


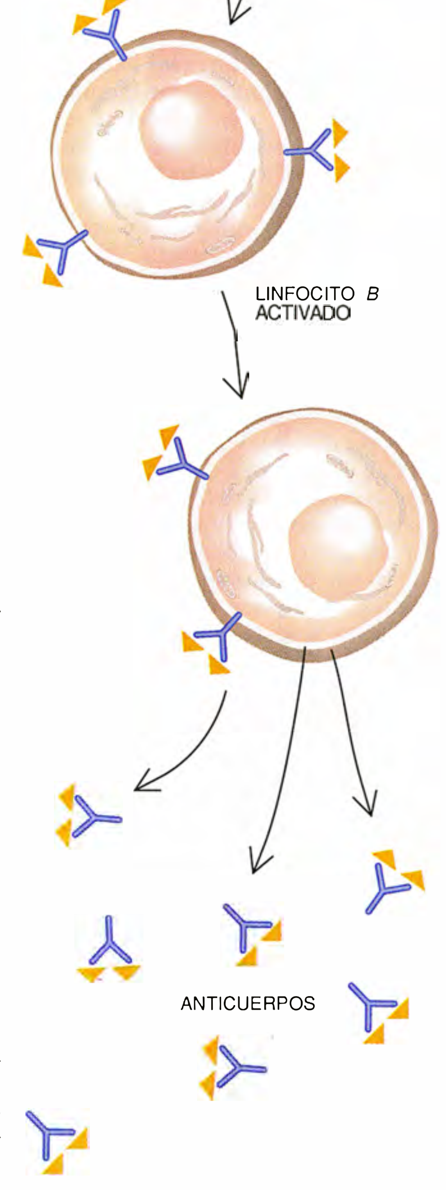
2. ENCAJE PERFECTO DEL ANTIGENO CON SU ANTICUERPO, como dos manos que se estrechan (*izquierda*). Esta simulación por ordenador, basada en datos de cristalografía de rayos X obtenidos por Peter M. Colman y William R. Tulip, del CSIRO de Melbourne, muestra un antígeno de un virus de la gripe (*lado izquierdo*) que interacciona con un anticuerpo (*lado derecho*), tal y como ocurre en la superficie de un linfocito *B*. Al separar las dos moléculas un intervalo de ocho angstroms se descubren sus superficies complementarias (*derecha*). La parte variable de la cadena pesada de la proteína aparece en rojo; la parte correspondiente de la cadena ligera, en azul.

Las defensas descentralizadas de la inmunidad

Los agentes infecciosos pueden penetrar en el organismo por cualquier punto. Por eso, los tejidos y los órganos del sistema linfático —el hontanar de la defensa inmunitaria— están ampliamente distribuidos. Los linfocitos, que son los responsables de la inmunidad específica, se originan en los **órganos linfoides primarios**: el **timo** produce células *T*, y la **médula ósea**, células *B*. Tras abandonar dichos órganos, estas células circulan por la sangre hasta que llegan a alguno de los numerosos **órganos linfáticos secundarios —ganglios linfáticos, bazo, amígdalas—**. Ahí abandonan la sangre a través de las **vénulas de endotelio alto**. A pesar de que los linfocitos quedan bastante apretados (un gramo de ganglio linfático contiene unos mil millones), siguen moviéndose con cierta libertad. Por consiguiente, los ganglios son lugares excelentes para la activación de los linfocitos por los antígenos y por las células presentadoras de antígenos que penetran a través de los **vasos linfáticos aferentes** en la **paracorteza**; las células *B* activadas se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos en áreas tales como los **centros germinales de los folículos linfoides**. Los linfocitos activados salen de los ganglios por los **linfáticos eferentes** y viajan por la linfa de los vasos linfáticos hasta que llegan de nuevo a la sangre, donde se diseminan llevando su influencia protectora a todos los rincones del organismo. Los linfocitos terminan por desembocar de nuevo en los ganglios linfáticos, y el ciclo se repite.







3. LA SELECCION CLONAL capacita al sistema inmunitario para reaccionar contra una gama inmensa de posibles agentes patógenos. Los linfocitos, cada uno de los cuales poseerá alguno de los millones de anticuerpos de superficie, patrullan constantemente por el organismo. Cuando el antígeno instalado en la superficie de un agente foráneo se encuentra con un linfocito que posee un anticuerpo en el que encaje (*arriba*), la célula se hincha y comienza a dividirse rápidamente (*derecha*). Una vez que alcanzan su madurez, las células *B* segregan anticuerpos que atacan al invasor (*abajo*); las células *T* generan linfocinas, productos químicos que estimulan la actividad de otras células del sistema inmunitario.

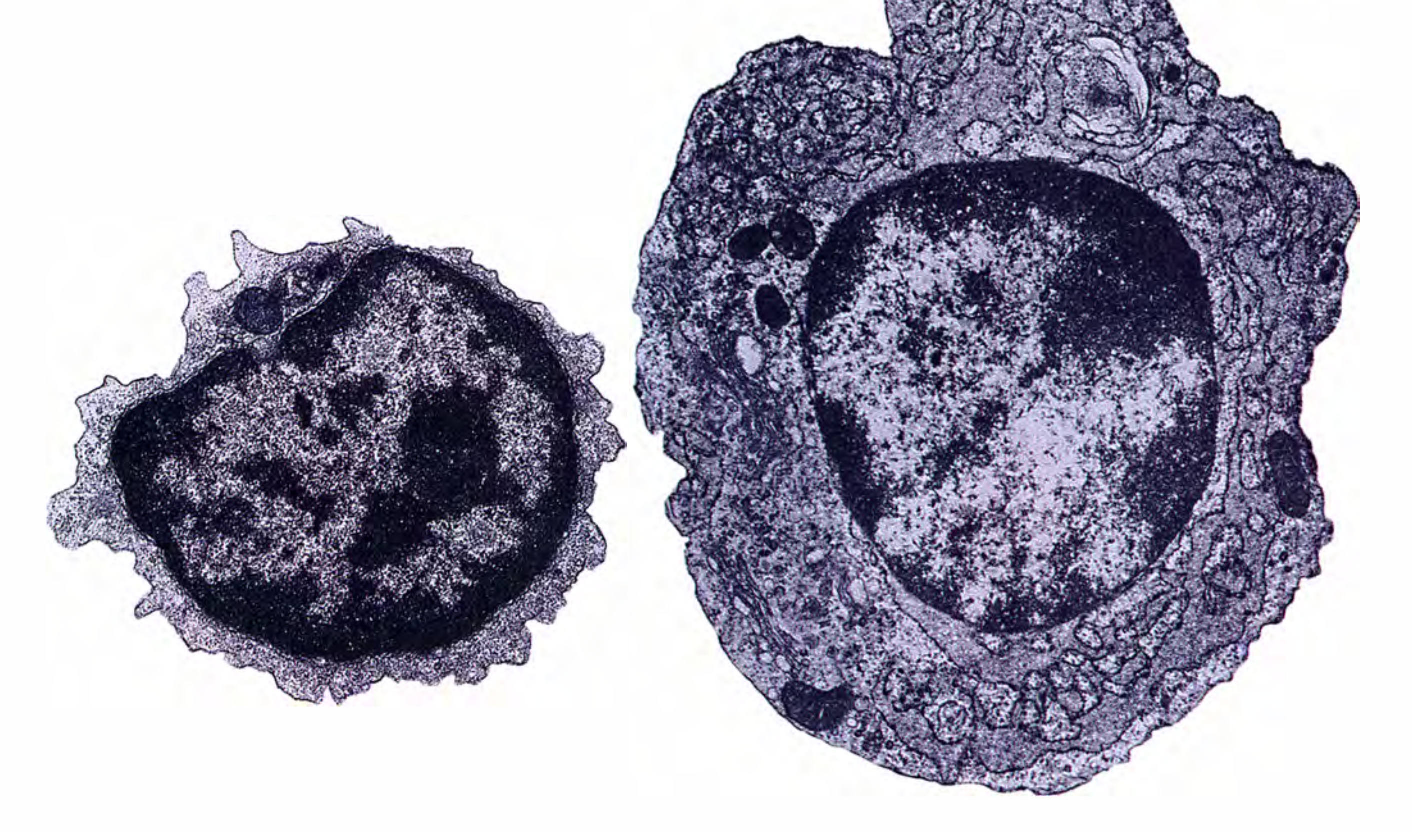
los linfocitos, prestos a confinar con su ataque la infección. Este mecanismo de defensa recibe el nombre de inmunidad mediada por células, para distinguirlo de la inmunidad humoral mediada por anticuerpos.

A principios de los años sesenta Jacques F. A. P. Miller, del Instituto Chester Beatty de Investigaciones, y Noel L. Warner y Aleksander Szenberg, del Instituto Hall, determinaron la existencia de dos clases de linfocitos, controladora cada una de uno de los dos tipos de respuesta inmunitaria. En la inmunidad mediada por células participa la clase de linfocito que tiene su origen en el timo, de donde le viene el nombre de célula *T*. La inmunidad humoral se debe a la acción de los linfocitos *B* que se forman en la médula ósea (en inglés *bone marrow*, de ahí la letra *B*).

Las células *T* y las células *B* se distinguen entre sí no sólo por su función, sino también por su manera de localizar al invasor. De acuerdo con la hipótesis propuesta por Talmage y Burnet, las células *B* reconocen a los antígenos gracias a los anticuerpos de su superficie. Cada célula *T* posee también un receptor especial, pero, a diferencia de las *B,* no puede "ver" el antígeno entero. En vez de ello, los receptores de las células *T* reconocen fragmentos proteicos de los antígenos, los péptidos, secuencias lineales de ocho a quince aminoácidos. Las células *T* localizan la presencia de secuencias peptídicas foráneas en la superficie de las células del organismo —trozos de virus, moléculas mutadas existentes en células cancerosas, incluso secciones del interior de una bacteria—. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se encarga de trasladar el péptido a la superficie celular, donde la célula *T* puede engarzarlo.

La colaboración de las células *T* y los anticuerpos es excelente. Los anticuerpos responden con presteza ante la presencia de moléculas de la toxina y a la incitación de la superficie externa de los microorganismos; las células *T* descubren los antígenos de los agentes patógenos internos ocultos, lo que les hace particularmente eficaces en el rastreo de los agentes infecciosos. Por ejemplo, un virus podría, por mutación, cambiar su envoltura externa con rapidez y frustrar así su neutralización con anticuerpos. Ese mismo virus podría contener en su núcleo interno varias proteínas que fueran tan esenciales para sus procesos vitales que harían inviable toda mutación que las afectase. Cuando el virus se replica en el interior de la célula, se desprenden cadenas peptídicas cortas de esas proteínas víricas que finalmente se desplazan a la superficie de la célula. Allí constituyen el objetivo preciso de la célula *T*, que puede atacar entonces la célula infectada e impedir la propagación del virus.

Hasta aquí he descrito los linfocitos *T* y *B* como si operasen cada uno por su cuenta. La verdad es que forman un sistema interactivo. Las células *T* establecen un contacto estrecho con las células *B*, estimulándolas y llevándolas a un estado ac-



tivo en el que segregan linfocinas, moléculas que promueven la síntesis de anticuerpos. Las células *T* también pueden suprimir la formación de anticuerpos mediante la liberación de linfocinas inhibidoras.

Las células *B* procesan, a su vez, los antígenos hasta darles la configuración que induce la pronta respuesta de las células *T*, los unen a las moléculas del MHC y los presentan en la superficie celular. De este modo, las células *B* instan la activación de las células *T*. Se ha observado que las células *B* pueden inhibir también las respuestas de la célula *T* en condiciones experimentales. Estos bucles de retroalimentación positiva y negativa son un sello característico de la organización del sistema inmunitario.

La especialización del sistema inmunitario no termina con la división en células *B* y *T*. Las células *T* comprenden a su vez dos subpoblaciones: las células CD4 (coadyuvantes) y las CD8 (asesinas). Las células CD4 reconocen péptidos de proteínas ingeridas por los macrófagos o por otras células que capturan antígenos. Las células CD8 reaccionan ante muestras de péptidos procedentes del interior de una célula —segmentos de virus en una célula infectada o proteínas mutantes en una célula cancerosa—. Cada variedad de célula *T* utiliza su propia forma de MHC para dejar a la vista los péptidos.

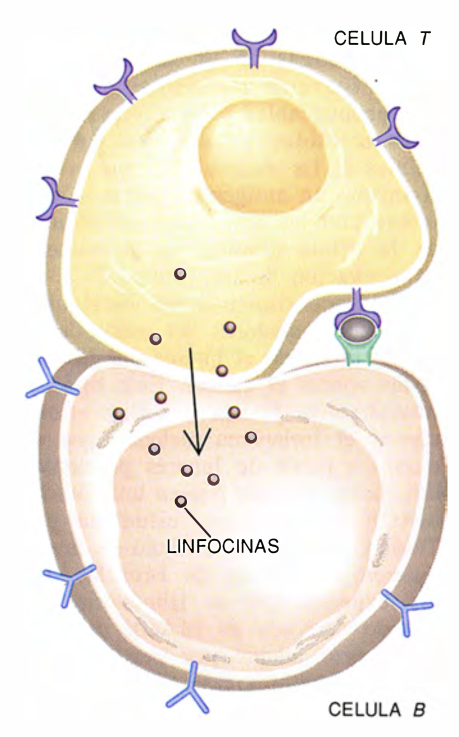
Cuando las células CD4 encuentran la señal química adecuada, producen una gran cantidad de linfocinas, que aceleran la división de otras células *T* y promueven la inflamación. Las células CD8 activadas producen menos linfocinas, pero desarrollan la capacidad de perforar las membranas de sus células diana y de segregar sustancias químicas que destruyen las células infectadas, y frenan así la propagación del virus. Por su naturaleza asesina, las células CD8 llámanse también células *T* citotóxicas.

Las células *B*, una vez activadas, sufren una transformación asombrosa. Antes de encontrarse con el antígeno, la célula *B* es menuda, con un núcleo compacto y escasa masa de citoplasma. Ahora bien, en cuanto entra en acción, se divide repetidamente y construye en su citoplasma millares de puntos de ensamblamiento para la producción de anticuerpos, así como un amplio sistema canalizador para el empaquetamiento y exportación de los anticuerpos. Una célula *B* llega a bombear hacia el exterior más de diez millones de moléculas por hora.

En mi laboratorio cultivamos de manera rutinaria células *B* individuales que se desarrollan en "clones" de centenares de células hijas. Al cabo de una semana, esos clones constan ya de cien mil millones de moléculas de anticuerpos idénticas. Estos cultivos clonales nos han permitido descubrir otra propiedad sorprendente de la célula *B*: su facultad de poder pasar de uno a otro isotipo, o variedad funcional de anticuerpo, sin cambiar el antígeno al que se une el anticuerpo. Cada isotipo de anticuerpo tiene su origen en una forma diferente del minigén C, y alguna ventaja peculiar. Un isotipo sirve en la primera línea de defensa; otro está especialmente preparado para neutralizar toxinas; un tercero recubre de moco, y crea así una barrera contra los agentes infecciosos que intenten penetrar por la nariz, la garganta o los intestinos. En respuesta a las linfocinas de las células *T*, las células *B* pueden cambiar de un isotipo a otro en el plazo de un día más o menos.

Tanto los linfocitos *B* como los *T* reciben la ayuda de otras células y moléculas. Cuando los anticuerpos se unen a una bacteria, activan el complemento, clase de enzimas que, al destruir la membrana externa de las bacterias, las mata. Algunas linfocinas envían una señal química a los macrófagos, granulocitos y otros leucocitos que realizan la limpieza de las zonas infectadas engullendo gérmenes y células muertas. Esa limpieza reviste enorme interés: un paciente que carezca de granulocitos corre un riesgo serio de muerte por las bacterias infecciosas que se alimentan de cadáveres celulares. Está claro que todos los leucocitos trabajan al unísono y forman un equipo perfectamente conjuntado.

Es esencial que, a lo largo de las complejas operaciones que realizan las defensas inmunitarias, los linfocitos permanezcan fieles a las células del organismo, a lo "propio", al tiempo que dirigen su agresividad contra "lo foráneo", lo ajeno. Burnet postuló que el reconocimiento de lo propio no se halla genéticamente determinado, sino que es algo que el sistema inmunitario aprende durante la etapa embrionaria del organismo.



4. EN SU ESTADO DE REPOSO, EL LINFOCITO *B* es poco más que un núcleo rodeado por un escuálido citoplasma (*izquierda*). Cuando una célula *B* encuentra un antígeno con el que puede acoplarse emite una prolongación (*centro*) que contiene polirribosomas —que producen anticuerpos— y un elaborado sistema de canales por donde exporta esos anticuerpos. Los linfocitos *T* regulan el comportamiento de las células *B* mediante la administración de linfocinas a través de una conexión íntima semejante a una sinapsis nerviosa (*derecha*). Durante esas interacciones, la célula *B* participa también en la actividad de la célula *T*.

Supuso que un antígeno extraño introducido en un embrión antes de que hubiese desarrollado el sistema inmunitario engañaría a los linfocitos y les haría creer que la molécula ajena era propia. Sin embargo, los intentos de Burnet por demostrar su teoría inyectando una vacuna de la gripe en embriones de pollo no dieron la respuesta nula esperada.

En 1953 Rupert E. Billingham, Leslie Brent y Sir Peter B. Medawar, de la Universidad de Londres, consiguieron lo que Burnet no había podido lograr. Andaban tras un modo de trasplantar piel de un individuo a otro en el tratamiento de quemaduras extensas. Medawar ya había descubierto que el organismo rechazaba los injertos de piel por culpa de la respuesta inmunitaria. Cuando tuvo noticia de los escritos teóricos de Burnet, se dispuso a inyectar, en embriones naturales de ratón, células derivadas del bazo de ratones de una estirpe diferente. Algunos embriones murieron como resultado de esta agresión, pero los que sobrevivieron hasta llegar a la edad adulta aceptaron los injertos de piel procedentes de la estirpe donante. Una zona de piel negra que crecía en un ratón blanco corroboraba la tolerancia inmunológica adquirida; por primera vez se había conseguido engañar a los linfocitos, que consideraron propio lo foráneo. Burnet y Medawar compartieron el premio Nobel.

Estudios posteriores aclararon por qué fracasó el experimento de Burnet. El grupo de Medawar había usado células vivas como fuente antigénica —en concreto, células que podían moverse hacia el interior de zonas especiales como el timo y la médula ósea. En tanto esas células permanecían vivas, seguían produciendo antígenos que ejercían su influencia sobre los nuevos linfocitos. Las células carroñeras, por contra, habían descompuesto y consumido la vacuna de la gripe que empleó Burnet, motivo por el cual la cantidad de antígeno que llegó al sistema inmunitario resultó insuficiente para la inducción de tolerancia.

El descubrimiento de que la respuesta inmunitaria depende en buena parte de la inmensa variedad de anticuerpos que las innumerables células *B* del organismo producen sugirió qué mecanismo podría servir para que los linfocitos no le prestasen atención a lo propio. La reacción inmunitaria consiste en la activación de linfocitos específicos seleccionados a partir del repertorio que posee el organismo. Parecía lógico que la tolerancia de lo propio se considerase la imagen especular de la inmunidad: la destrucción sistemática de las células que respondieran a un antígeno de uno mismo, a un autoantígeno.

Influencias genéticas y factores ambientales provocan fallos en el funcionamiento habitual del sistema inmunitario. Cuando así ocurre, las células *B*, las células *T*, o ambas, responden a los autoantígenos, atacan a las células del propio organismo y conducen a una enfermedad autoinmune devastadora. Algunas de estas afecciones son el resultado de anticuerpos erróneamente dirigidos: en la anemia hemolítica, los anticuerpos atacan a los hematíes; en la miastenia grave, se vuelven contra una proteína vital de las células musculares que recibe señales de los nervios. En otras enfermedades autoinmunes son las células *T* las que representan el papel del malo: en la diabetes dependiente de insulina los linfocitos *T* destruyen las células del páncreas encargadas de la producción de insulina y en la esclerosis múltiple dirigen toda su furia contra el aislamiento que rodea a las fibras nerviosas en el cerebro y en la médula espinal.

En el tratamiento de las enfermedades autoinmunes es preciso abolir o al menos restringir la actividad del sistema inmunitario. Fármacos inmunosupresores y antiinflamatorios pueden conseguir el efecto deseado. Sin embargo, ese tipo de tratamiento es como una ráfaga indiscriminada, que acaba no sólo con la respuesta errónea sino también con la correcta. Por fortuna, se está avanzando en el camino para conseguir el restablecimiento de la tolerancia inmunitaria específica hacia el autoantígeno asediado.

Cierta terapia prescribe que el paciente ingiera cantidades elevadas del autoantígeno atacado. Por sorprendente que parezca, frena, de manera selectiva, futuras respuestas frente a ese antígeno. Se han conseguido resultados semejantes mediante la administración de antígenos por vía intravenosa mientras se bloquean transitoriamente los receptores antigénicos de las células *T* con los correspondientes anticuerpos monoclonales. Algunos tratamientos de enfermedades autoinmunes basados en estos enfoques han alcanzado ya el estadio de ensayo clínico.

También el trasplante de órganos requiere la supresión de algún aspecto indeseado de la respuesta inmunitaria. En principio, el cirujano puede empezar la administración de fármacos inmunosupresores en el momento de la intervención, adelantándose a un posible ataque linfocitario. La mayoría de los trasplantes provoca una respuesta tan intensa de las células *T*, que las dosis de fármacos requeridas para evitar el rechazo del órgano son mayores aún que las usadas en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, dosis que, venturosamente, pueden reducirse al cabo de unos meses. Nuevos fármacos inmunosupresores, más potentes, están mejorando los resultados de los trasplantes de riñón, corazón, hígado, médula ósea, páncreas y del conjunto de corazón y pulmón; recientemente se han llevado a cabo con éxito unos cuantos de intestino delgado. Se persigue la elaboración de fármacos dirigidos que atenúen la respuesta de rechazo y no impidan la reacción del organismo ante enfermedades infecciosas.

El éxito de los trasplantes ha desembocado en una gran demanda de órganos. Y, ante la escasez, se trabaja con ahínco en la viabilidad de los

xenotrasplantes, es decir, injertos de órganos procedentes de animales. El tejido de las glándulas endocrinas puede cultivarse para librarle de sus características antigénicas, lo que abre la posibilidad del injerto en diabéticos de células secretoras de insulina procedentes de cerdos. Mediante tratamientos químicos cabría quizá conseguir "humanizar" las moléculas clave de los órganos animales y disminuir así la ferocidad del rechazo inmunitario. No obstante, el xenotrasplante se enfrenta a serios obstáculos técnicos y morales.

Los ataques inmunológicos sobre los tejidos del organismo no tienen por qué ser terribles; hasta podrían resultar propicios si se centraran directamente en un cáncer. De acuerdo con la teoría de la vigilancia inmunitaria, propuesta por Lewis Thomas, la eliminación de células precancerosas constituye una de las tareas principales de los linfocitos que sin cesar patrullan por los tejidos del organismo; se trata, sin embargo, de una hipótesis cuestionada.

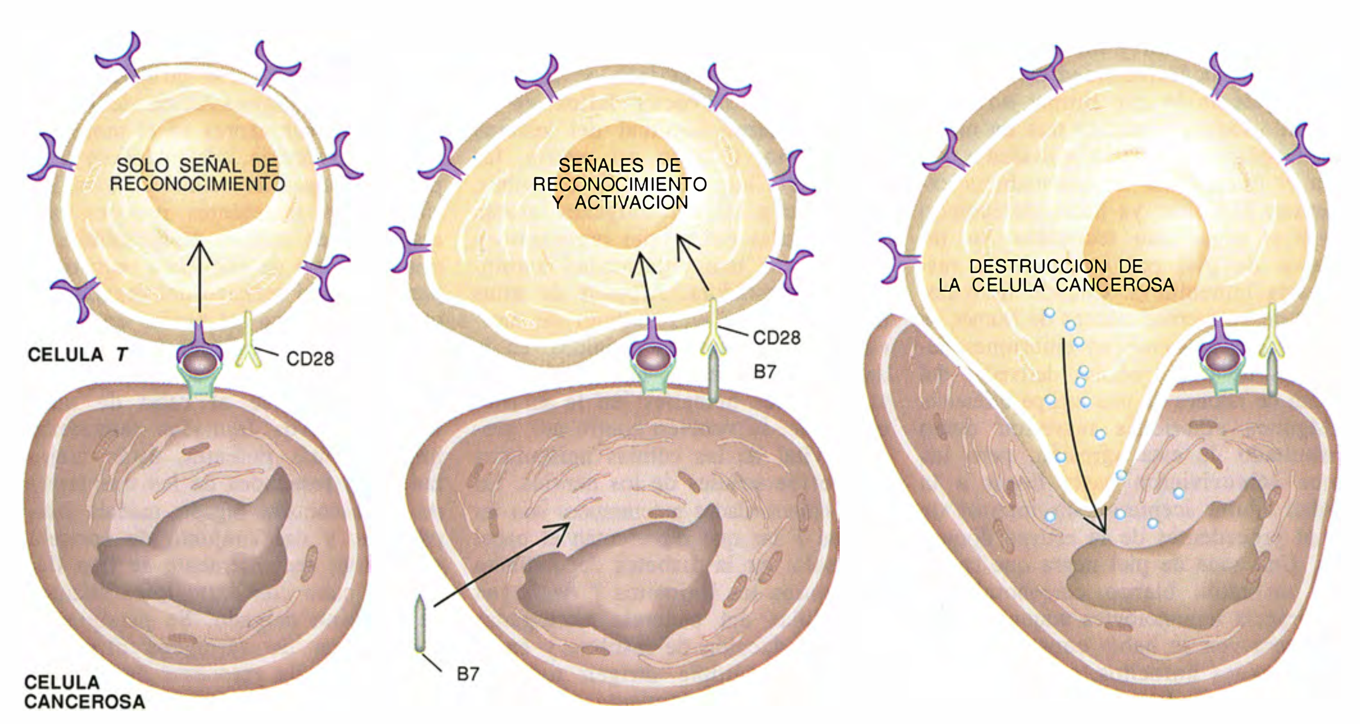
En los pacientes cuyo sistema inmunitario está sometido a los efectos de fármacos supresores —suelen ser enfermos que han recibido un trasplante— se da una incidencia mayor de leucemias, linfomas y cánceres de piel (a poco de haberse efectuado el trasplante) que en individuos de características semejantes pertenecientes a la población general. Al cabo de treinta años de seguimiento de pacientes que han recibido trasplantes de riñón, los médicos han observado una sensiblidad algo mayor a cánceres comunes —de pulmón, mama, colon, útero y próstata—. Estos datos mueven a pensar que la vigilancia inmunitaria mantiene a raya ciertos tipos, por lo menos, de cáncer. Por el contrario, los cánceres asociados al tratamiento con fármacos podrían deberse a algún mecanismo que no fuera el de la inmunosupresión.

El estudio de tumores de ratón inducidos por virus o por agentes químicos ha proporcionado más indicios de que el sistema inmunitario interviene en la prevención del cáncer. Cuando son trasplantados a ratones idénticos genéticamente, esos tumores provocan a menudo intensas respuestas inmunitarias, lo que demuestra que las células cancerosas llevan antígenos que las marcan como anormales. En cambio, los tumores que aparecen espontáneamente en los ratones, más cercanos quizás al cáncer humano, provocan sólo una respuesta inmunitaria nula o escasa.

Pero incluso los cánceres espontáneos podrían llevar algunos antígenos específicos de tumor, que despertarían una reacción por parte del sistema inmunitario en caso de que participasen otras señales químicas. Una molécula de gran potencia por lo que se refiere a la puesta en marcha de este proceso es la B7. Cuando se inserta en las células de un tumor, la B7 puede convertir las células cancerosas incontrolables y mortíferas en células atacables y anulables por las células *T*. La molécula B7 no es por sí misma un antígeno, aunque sí colabora con las moléculas antigénicas de la célula tumoral en el proceso de activación de las células *T*.

El descubrimiento de moléculas inmunoestimuladoras del estilo de la B7 ha renovado el interés por las vacunas contra el cáncer. Este tipo de tratamientos podría resultar eficaz contra el melanoma maligno, que se origina a partir de lunares pigmentados. Estos tumores poseen una familia MAGE de proteínas, estudiada por Thierry Boon en el Instituto de Investigación del Cáncer de Bruselas. En los experimentos de laboratorio, un péptido derivado de MAGE provoca un intenso ataque por parte de las células *T* citotóxicas. Si se lograra manejar de manera adecuada el antígeno (inyectando quizás en el paciente las proteínas MAGE o sus péptidos constituyentes junto con moléculas que potencien la inmunidad), se daría un gran paso hacia el tratamiento eficiente del melanoma.

Contra el cáncer se lucha también estimulando la respuesta inmunitaria ante formas aberrantes de las mucinas. En su versión normal, estas proteínas constan de un núcleo proteico cubierto, casi por entero, de molécu-



5. LAS CELULAS CANCEROSAS pueden eludir el ataque de los linfocitos, aun cuando posean antígenos denunciadores. Esa ausencia de respuesta inmunitaria quizá se deba a que las células cancerosas carecen de moléculas coestimuladoras adecuadas (*izquierda*). Se intenta ahora conseguir que el organismo se enfrente con los tumores mediante la inserción de la molécula B7 en las células cancerosas (*centro*). Cuando la B7 se engarza en una molécula complementaria conocida como CD28, que se encuentra en la superficie de las células *T*, se genera una señal que provoca el ataque contra las células cancerosas (*derecha*).

las de azúcares. Muchas células cancerosas, y en especial las asociadas con los tumores del tracto gastrointestinal, pulmón y ovario, contienen mucinas alteradas cuyos núcleos están al descubierto. Se han identificado los péptidos de las proteínas del núcleo de las mucinas ante los cuales las células responden de manera agresiva. Con vacunas construidas a partir de esos péptidos podrían activarse células tóxicas que atacasen la proteína desnuda de las mucinas y destruyesen las células cancerosas.

El diseño de vacunas contra el cáncer se presenta sembrado de dificultades. Las células cancerosas poseen una gran capacidad de mutación, lo que les permite eludir la destrucción gracias a la eliminación o modificación de sus antígenos. La destrucción de todas las células de un tumor, el objetivo a conseguir si se quiere curar el cáncer, no es tarea sencilla en los casos avanzados. Y, sin embargo, con las vacunas experimentales se han conseguido ya resultados bastante esperanzadores. En pruebas realizadas con pacientes que sufrían diversos tipos de cáncer —melanoma, cáncer de riñón o ciertas formas de leucemia—, alrededor de una quinta parte de ellos experimentó una regresión espectacular gracias a estas vacunas. No acabamos de entender por qué unos pacientes respondieron a ellas y otros no.

Muchos piensan que el éxito de las vacunas contra el cáncer se dejará sentir cuando se empleen contra el número restringido de células mutadas que persistan en el organismo tras la quimioterapia o la radioterapia. Las células supervivientes pueden originar recidivas del cáncer, incluso tras un tratamiento primario satisfactorio. En principio, la destrucción de unos cuantos millones de células cancerosas, persistentes tras un tratamiento primario, debería ser más fácil que la eliminación de los centenares de miles de millones que existían antes de aplicarlo.

A pesar de estas técnicas innovadoras tan prometedoras, el fin más urgente e inmediato de la investigación inmunológica sigue siendo la consecución de nuevas vacunas que sean más eficaces contra las enfermedades infecciosas. En este campo, el Programa Expandido de Inmunización (PEI) de la Organización Mundial de la Salud se ha distinguido de manera sobresaliente en medio de las aguas turbulentas de la salud pública a escala global. Con la ayuda de la UNICEF, el Banco Mundial, la Asociación Internacional de Rotarios y las autoridades responsables de la salud de los países en vías de desarrollo, el PEI ha protegido, contra seis enfermedades importantes —difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, sarampión y tuberculosis—, al 80 y pico por ciento de los más de cien millones de niños que cada año nacen en el Tercer Mundo.

El año pasado el PEI añadió la vacuna de la hepatitis B a su lista, pero su costo ha limitado el número de dosis disponibles. En muchos países asiáticos y africanos, entre el 5 y el 10 por ciento de los habitantes se convierten en portadores crónicos del virus de la hepatitis B; una proporción considerable de ellos desarrolla una grave enfermedad hepática y cáncer. La vacunación masiva contra la hepatitis B debería llevarse a cabo incluso en los países occidentales, no sólo por el riesgo al que están expuestos los homosexuales, sino también porque muchos de estos países tienen grandes contingentes de población de origen asiático o africano.

Aunque el futuro se presente muy esperanzador, queda mucho por recorrer en el ámbito de la inmunización. Aún no se ha generalizado el uso de vacunas útiles contra varias formas de meningitis. Las vacunas disponibles para la fiebre tifoidea, cólera, tuberculosis y gripe son sólo parcialmente eficaces. No hay vacunas de uso general contra muchas enfermedades comunes: la neumonía, la diarrea, la malaria, los tumores originados por el virus del papiloma humano o el de la fiebre glandular. Además, tanto los países ricos como los pobres se enfrentan con problemas prácticos semejantes en lo que se refiere al reparto de vacunas y la garantía de que se van a utilizar. La Organización Mundial de la Salud necesita con urgencia fondos para mantener su impulso tanto de la investigación como del despliegue de los medios disponibles.

La consecución de una vacuna contra el sida es una de las tareas más urgentes y desalentadoras con las que hoy se enfrentan los inmunólogos. Existen por lo menos diez millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida; la mayoría de estas personas viven en países subdesarrollados. El VIH muta vertiginosamente, y se esconde del sistema inmunitario en el interior de linfocitos y células limpiadoras. Sin embargo, empiezan a percibirse signos esperanzadores de que se conseguirá la victoria. El virus permanece a menudo durante años en estado de latencia dentro del organismo humano, signo de que los procesos inmunitarios lo mantienen a raya durante tiempo. Los anticuerpos pueden neutralizar el VIH, y las células *T* citotóxicas son capaces de destruir al menos algunas de las células portadoras de virus. Las vacunas han conseguido proteger a monos frente a infecciones semejantes al sida. Habrá de pasar varios años antes de que pueda determinarse si algunas de las pruebas clínicas en desarrollo traen alguna esperanza real.

La naturaleza interdisciplinar de la inmunología ha ejercido un efecto saludable sobre las ciencias biológicas. Cuando estudiaba, se temía que la proliferación de especialidades y subespecialidades condujera a saber cada vez más acerca de cada vez menos, con la desintegración consiguiente de la empresa investigadora.

No ha ocurrido tal. Ha surgido una biología nueva, basada en la biología molecular y la química de las proteínas, en la que se entrelazan campos tan diversos como la neurobiología, la biología del desarrollo, la endocrinología, la investigación sobre el cáncer y la biología cardiovascular.

La inmunología está en el centro de la acción. Las células del sistema inmunitario son herramientas ideales para la investigación básica. Crecen con facilidad en el tubo de ensayo, presentan una rica diversidad de receptores químicos y fabrican moléculas de gran especificidad y potencia. Por ello el linfocito tal vez sea la célula mejor conocida. Además, la inmunología abarca dentro de sí muchos sistemas moleculares y celulares interconectados, de los que considera la manera en que afectan al organismo como un todo. Resultado de ello es que el sistema inmunitario se ha convertido en modelo que ilustra con una enorme riqueza los procesos vitales. Es mucho lo que se sabe ya del plan maestro, tanto, que los conocimientos adquiridos son una poderosa ballesta para la investigación futura. Pero aún es mucho lo que queda oculto, desafiando a los más intrépidos.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

A HISTORY OF IMMUNOLOGY. Arthur M. Silverstein. Academic Press, 1989.

IMMUNOLOGIC TOLERANCE: COLLABORATION BETWEEN ANTIGEN AND LYMPHOKINES. G. J. V. Nossal en *Science*, vol. 245, págs. 147-153; 14 de julio de 1989.

ESSENTIAL IMMUNOLOGY. Séptima edición. I. M. Roitt. Blackwell Scientific Publications, 1991.

THE AUTOIMMUNE DISEASES. Noel R. Rose y Ian R. Mackay. Academic Press, 1992.

Formación y desarrollo del sistema inmunitario

En su diferenciación en múltiples linajes, aptos para reconocer los antígenos foráneos y combatir a los invasores, las células se guían por un código de señales genéticas y ambientales

Irving L. Weissman y Max D. Cooper

El maravilloso conjunto de células que, en hábil interacción mutua, defienden el cuerpo ante virus y bacterias tiene su origen en unas cuantas precursoras que aparecen alrededor de las nueve semanas de la concepción. Desde ese momento, las células del sistema inmunitario atraviesan, incesante y repetidamente, ciclos de desarrollo. Las células madre sobre las que se fundamenta el sistema inmunitario, además de reproducirse a sí mismas, originan una gavilla de linajes especializados: células *B*, macrófagos, células *T* asesinas, células *T* coadyuvantes, células *T* inflamatorias y otras.

Las células del sistema inmunitario no permanecen confinadas en un solo punto, ni están agrupadas para formar un órgano. Son entidades potencialmente móviles, sin ligazón fija con otras células. Este rasgo, decisivo para su funcionamiento, resulta valiosísimo para poder aislar células inmunitarias en condiciones de relativa pureza y en cada estadio de diferenciación, al objeto de determinar las propiedades de las células y construir "árboles genealógicos" celulares, o linajes.

De la información obtenida se benefician quienes se consagran al estudio del desarrollo y diferenciación celulares, proceso que comienza con la fecundación del huevo y culmina en el organismo adulto. Y más importante a corto plazo, este conocimiento posibilita el diseño de terapias de enfermedades que surjan cuando las células inmunes no logran desarrollarse normalmente en el feto o se desvíen del patrón de crecimiento en un período posterior de la vida.

IRVING L. WEISSMAN y MAX D. COOPER llevan más de un cuarto de siglo dedicados al estudio del desarrollo del sistema inmunitario. Weissman, catedrático de anatomía patológica de la Universidad de Stanford, recibió allí su doctorado en 1965. En su laboratorio se aislaron las células madre de la sangre, en ratones. Cooper, de la Universidad de Alabama en Birmingham, se ha especializado en la cartografía de las fases iniciales del desarrollo del sistema inmunitario. La Universidad de Tulane le otorgó el título de doctor en 1957.

El conocimiento actual sobre la formación de los componentes del sistema inmunitario difiere, casi de raíz, de cuanto se mantenía hace treinta años. Hoy sabemos que el sistema inmunitario deriva de un número restringido de progenitores en la médula ósea y el timo. Antes de los años sesenta, creíase que todas las clases de células necesarias para una respuesta inmunitaria se producían localmente en órganos linfoides (bazo, apéndice o ganglios linfáticos), que se hallan distribuidos por todo el cuerpo. Este escenario comenzó a cambiar tras los experimentos realizados con animales y el seguimiento clínico de las enfermedades inmunológicas.

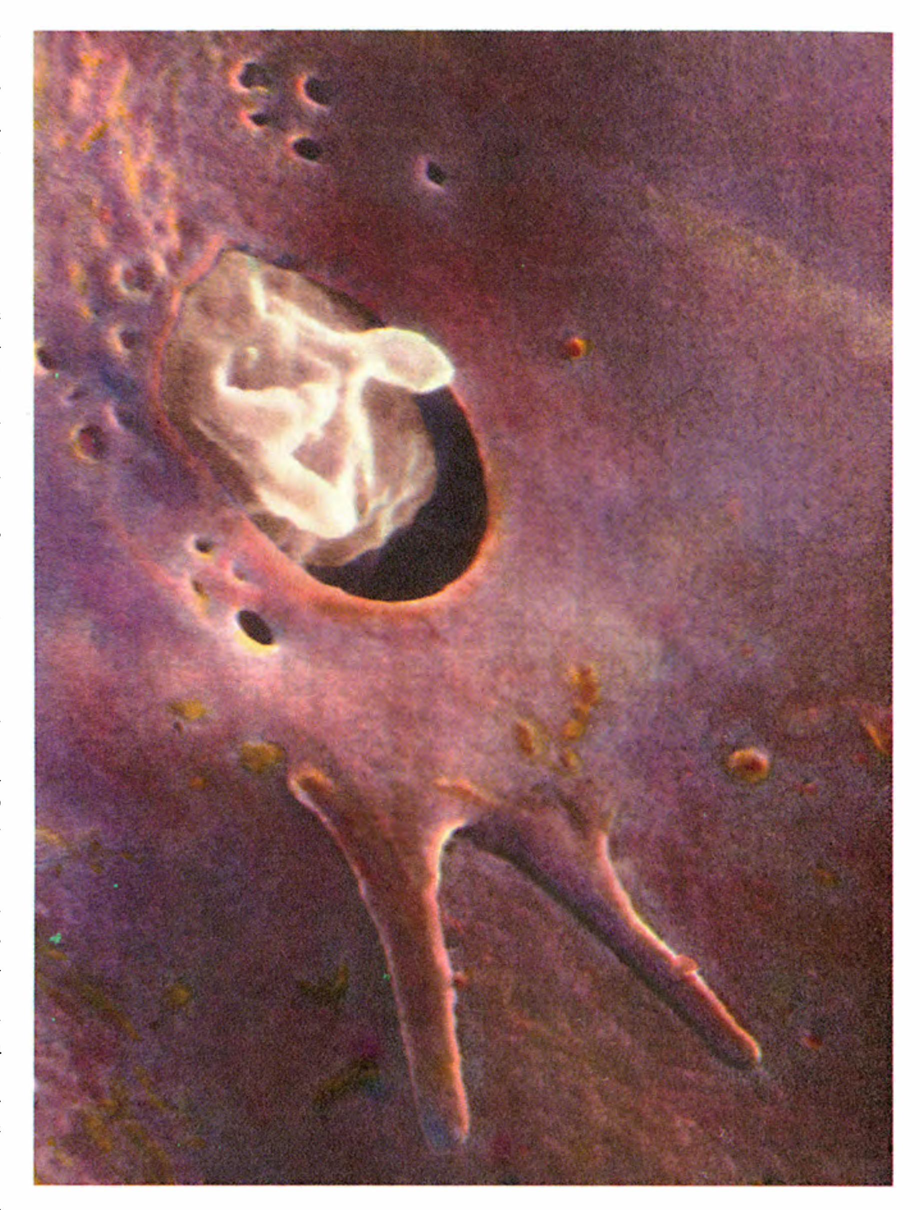
Quizás el episodio precoz que condujo a las teorías contemporáneas sobre el origen de las células inmunitarias fue el bombardeo atómico de Hiroshima y Nagasaki. Muchas personas expuestas a la radiación liberada por las explosiones murieron, diez o quince días más tarde, de hemorragias internas e infecciones. La experimentación animal para averiguar qué habían padecido las víctimas reveló que la irradiación corporal total mata las células germinales en los órganos hemopoyéticos y linfoides. Sin las células que permiten la coagulación y combaten a los invasores, el cuerpo muere.

Se comprobó que el síndrome por irradiación podía tratarse mediante la inyección de una pequeña muestra de células de médula ósea procedentes de donantes genéticamente idénticos. Experimentos ulteriores con ratones demostraron que el tejido sanguíneo y el sistema inmunitario de los ratones repuestos de la irradiación procedían de las células inyectadas. Una fracción de la médula ósea reconstituida de nuevo en dichos ratones irradiados podía, a su vez, salvar a otros ratones expuestos a radiación. No cabía la menor duda: la médula ósea contenía células dotadas de una doble capacidad, a saber, reproducirse a sí mismas y diferenciarse en los linajes celulares sanguíneos.

No tardó en observarse que algunas células de la médula ósea originaban descendencia de tipos distintos, aunque no necesariamente todos. Estos progenitores pueden ser definidos por sus notas individuales y por las características de sus linajes (todas las células que provienen de un precursor pertenecen al mismo clon). Células de clones diferentes pueden multiplicarse en cultivo para obtener suficientes células en cada estadio de diferenciación, y así analizarlas.

En 1961 Ernest A. McCulloch y James E. Till obtuvieron pruebas de que una sola célula de la clase adecuada podía en teoría recomponer el sistema sanguíneo en su integridad. Inyectaron células de médula ósea en ratones irradiados. Vieron que a muchos les salían bultos en su bazo. Cada bulto contenía células de diversos tipos. Demostraron que todas las células de un mismo bulto procedían de un solo progenitor. Y así propusieron la existencia de una población de células poco abundante —las células madre hematopoyéticas— que podía reproducirse

1. LINFOCITO *B* presto para abandonar la médula ósea, donde se ha formado, y entrar en un vaso sanguíneo. Las células inmunitarias, tras madurar en el timo y en la médula ósea, circulan por el cuerpo y órganos linfoides (bazo y ganglios linfáticos).



a sí misma y generar todos los tipos de células sanguíneas.

El hallazgo de la función clave que ejercen las células de la médula ósea tuvo su culminación con el descubrimiento de la función, de interés parejo, desempeñada por el timo. Cuando se extirpaba el timo de un ratón recién nacido se comprometía el desarrollo de los linfocitos en otros lugares del cuerpo. (Los linfocitos son leucocitos que atacan bacterias y cuerpos extraños.) Los ratones con el timo extirpado sufren durante toda su vida una inmunodeficiencia grave.

En otro importante grupo de experimentos, se extirpaba en los pollos la bolsa de Fabricio, un órgano linfoide. (La bolsa cumple en el pollo la función que realiza la médula ósea en humanos.) Esa operación no afectó a los linajes de linfocitos involucrados en la extirpación del timo: cortó la producción de las células que maduran para convertirse en plasmáticas, secretoras de anticuerpos. Los pollos exhibían una inmunodeficiencia diferente.

Las observaciones clínicas aportaron nuevas pruebas de la existencia de dos linajes linfoides. En ciertos niños el timo se desarrollaba normalmente, pero se resentía la función de la médula ósea. Los niños poseían linfocitos en los tejidos periféricos, pero padecían una deficiencia congénita de células plasmáticas. Por contra, niños nacidos sin timo pero con una médula ósea normal producían células plamáticas y sólo un número muy pequeño de linfocitos.

El estudio de los tumores linfoides reveló el mismo patrón de desarrollo. Muchas clases de tumores linfoides de los ratones se originaban en el timo, cuya extirpación temprana evitaba el desarrollo de linfomas en otros sitios. También se pudo curar un tipo diferente de linfoma de los pollos eliminando la bolsa de Fabricio. Por lo que se ve, los dos órganos linfoides tienen funciones distintas, aunque esenciales. Cada uno parece responsable de una clase diferente de célula inmunitaria.

Al final de los sesenta, estaba claro que las células madre originaban dos amplios linajes de linfocitos (amén de otras células sanguíneas). Uno son las células *B*, que se forman en la médula ósea y producen anticuerpos que se engarzan en proteínas foráneas; marcan a éstas para que las ataquen otras células. Actúan frente a patógenos extracelulares (bacterias). El otro linaje, las células *T*, surgen en el timo. Las células *T* se encargan de patógenos intracelulares (virus) y parásitos intracelulares (tuberculosis, por ejemplo). Las células *T* también secretan linfocinas, o linfoquinas, moléculas que dirigen la actividad de las células *B*, otras células *T* y ciertos componentes ulteriores del sistema inmunitario.

Una vez formadas, las células de ambos tipos se encaminan hacia el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide digestivo. Allí pueden encontrar antígenos, la firma molecular de los invasores bacterianos o víricos, y ser convocadas para entrar en acción. Los linfocitos circulan sin cesar por los sistemas vasculares y linfáticos del cuerpo, deteniéndose periódicamente en los órganos linfoides, en su labor de rastreo de antígenos foráneos.

Aunque la existencia de la célula madre se postuló en 1961, apenas se avanzó en su identificación experimental hasta el decenio de los ochenta, cuando se establecieron ensayos específicos para precursores *B*, *T* y mieloides. Se pudo aislar entonces células de médula ósea para determinar qué proteínas de superficie había o faltaban en cada célula formadora de clones. En ratones, el laboratorio de Weissman (coautor de este artículo) halló progenitores de células *B*, *T* y otras de la sangre en una reducida fracción de la población total de células de la médula ósea, aproximadamente una de cada 2000. Resultaron ser las células madre.

La búsqueda de las células madre humanas precisaba aplicar las técnicas cuya eficacia había quedado demostrada en el caso de los ratones.

En el curso de esta búsqueda, el grupo de Joseph M. McCune ideó un método para analizar fracciones de células de médula ósea y determinar si contenían auténticas células madre que pudieran reproducirse a sí mismas. Implantaron timo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos fetales humanos en una estirpe de ratones carente de sistema inmunitario propio. Lograron establecer un sistema hematopoyético y capaz de desarrollar linfocitos *T* humanos. McCune fundó luego la compañía SyStemix de biotecnología, a la que Weismann está asociado.

Los investigadores de SyStemix inyectaron células madre humanas candidatas en estos ratones y demostraron que podían restablecer los sistemas inmunitario y hematopoyético. Las células derivadas del timo humano, vale la pena destacarlo, también resultaron vulnerables a la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida; la infección reducía el número del mismo tipo de células inmunes circulantes que son destruidas en el sida.

Las células madre se convierten en linajes *B* o *T* en respuesta ante señales de su entorno. Este fenómeno puede contemplarse en el embrión, donde resulta clara la distinción entre células *T* y *B*. En un momento precoz de la vida fetal, las células madre se trasladan de los órganos hematopoyéticos al timo en distintas oleadas. Una vez en el timo, estas legiones de células madre se dividen y especializan. Dan lugar a sucesivos tipos de células *T* que tapizan la piel (epitelio), distintos orificios (boca y vagina) y los órganos que los conectan (el tracto gastrointestinal, el útero, etc.), antes de producir ulteriores generaciones que se encaminan hacia los órganos linfoides.

Estas células se distinguen por los receptores de las células *T* (TCR), unas moléculas que portan en su superficie. Parece, además, que se producen en un orden muy específico. Las primeras células portan receptores cuyos componentes son las cadenas gamma y delta, mientras que las tardías poseen receptores constituidos por cadenas alfa y beta.

En los ratones, la primera oleada de células se da entre los días de gestación trece y quince y porta un tipo de TCR denominado gamma 3. Estas células emigran a la piel, donde podrían actuar de centinelas que reconocen y destruyen las células cutáneas infectadas, cancerosas o dañadas en cualquier otro sentido.

La siguiente oleada aparece entre los días de gestación quince y veinte; buscará cobijo principalmente en el revestimiento de los órganos reproductores de las hembras y en el epitelio de la lengua de ambos sexos. Estas células portan un TCR llamado gamma 4. Las oleadas ulteriores se dirigen en su mayoría hacia el bazo (gamma 2) y al epitelio del tracto intestinal (gamma 5).

La primera y segunda oleadas de estas células se forman exclusivamente en el timo fetal. Avanzado ya el desarrollo y durante el resto de la vida, las células madre que llegan al timo se diferencian sobre todo en células *T* que utilizan receptores alfa-beta, las llamadas células *T* coadyuvantes y asesinas.

El orden en que dichas células madre generan estas oledas de descendientes coincide con el orden en el cual el ADN codificante de los distintos tipos de cadenas gamma aparece en el gen de TCR. Las células madre "leen" un programa de desarrollo que depende de la edad del animal.

El desarrollo temprano del sistema de células *B* ocurre de manera similar pero menos compleja. La progenie de células madre que se introducen en el linaje *B* lo hace en los mismos tejidos en los que se forman otros leucocitos y eritrocitos. En la vida embrionaria temprana se producen en el hígado, pero más tarde las células madre migran a la médula ósea.

Las células *B* generadas en el hígado fetal podrían diferir de las que se forman luego en la médula ósea. Las células más tempranas producen anticuerpos que pueden unirse a una amplia variedad de antígenos, aunque con baja afinidad. Las células posteriores, por contra, portan anticuerpos que reaccionan con mayor violencia, si bien ante uno o dos antígenos. Según todos los indicios, los mecanismos que utilizan las células *B* para producir un amplio repertorio de anticuerpos sólo entran en funcionamiento en la vecindad del momento del nacimiento. Cada

2. TODOS LOS LINAJES CELULARES de las células inmunitarias y sanguíneas arrancan de la célula madre. Las células madre que se diferencian para generar células *B* residen en la médula ósea; las que producen células *T*, en el timo.

célula *B* del organismo maduro lleva en su superficie complejos receptores de anticuerpo idénticos que utiliza para reconocer un antígeno específico.

Hemos avanzado mucho en el conocimiento del mecanismo en virtud del cual unas pocas células madre originan tamaña diversidad de células *B*. Para cartografiar este proceso, hemos aprendido a reconocer las proteínas de superficie que las células expresan conforme van dividiéndose y progresando en el camino de diferenciación del linaje *B*. Estos marcadores moleculares constituyen un elemento básico por el que las células interaccionan con sus vecinas; consecuentemente, los linfocitos *B* expresarán distintas moléculas a medida que van madurando.

Las señales que dictan que las hijas de una célula madre entren en el camino de las células *B* parecen provenir esencialmente de otras células de su entorno inmediato. Cuando Cheryl Whitlock y Owen N. Witte descubrieron cómo crear células *B* en cultivos prolongados, se dieron cuenta de que las células estromales (células grandes con proyecciones que existen en la médula ósea) eran esenciales para cultivar células *B*. Las células estromales interaccionan con los progenitores de las células *B* (pro-*B*) a través de móleculas de superficie. También producen factores proteicos solubles (interleucina-7) que se unen a receptores de células pro-*B* y pre-*B*, dándoles señales para que se dividan y diferencien.

Conforme van dividiéndose, las células pro-*B* inician un proceso que culminará con la expresión de complejos receptores de anticuerpo idénticos. Empiezan por reorganizar los fragmentos génicos que codifican las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas que formarán la molécula de anticuerpo. La transcripción de estos genes se activa en cuanto ha terminado la reordenación.

El orden en que los fragmentos génicos se reorganizan resulta decisivo para el desarrollo ulterior de las células *B*. Los primeros en reordenarse y operar suelen ser los genes responsables de la construcción de las cadenas pesadas. (Se habla entonces de células pre-*B*.) Les toca el turno luego a los genes que determinan las cadenas ligeras.

Estas células comienzan a sintetizar también dos proteínas más: inmunoglobulinas alfa y beta, que se extienden por las membranas celulares. Las cadenas pesadas de inmunoglobulina y sus correspondientes ligeras se asocian con inmunoglobulina alfa y beta para crear una unidad receptora de antígeno, que avanza hacia la superficie celular. Allí interactúa con los antígenos y remite las señales apropiadas al núcleo. Las células que alcanzan este grado de diferenciación pasan a denominarse células *B*, y se adentran en el torrente sanguíneo para encaminarse hacia los tejidos periféricos.

3. DESARROLLO DE LAS CELULAS *B*, que comienza con las células madre en la médula ósea. Estas células se reproducen a sí mismas y originan también un linaje que, a través de estadios pro-*B* y pre-*B*, genera células *B*. Las células estromales producen señales químicas que las células *B* deben recibir para desarrollarse con éxito. Las células han de reorganizar sus genes determinantes de anticuerpos y sintetizar entonces las cadenas ligeras y pesadas que constituye el receptor. El desarrollo de las células *B* culmina en la célula plasmática, que secreta anticuerpos para estimular un ataque más enérgico de los invasores por parte del sistema inmunitario.

La población de células *B* está capacitada para reaccionar ante una gama muy amplia de antígenos. Para guiar la síntesis de sus cadenas ligeras y pesadas, cada célula selecciona una combinación de sus fragmentos génicos entre más de un millón de posibilidades. Además, cada célula en desarrollo puede modificar los sitios génicos de empalme para incrementar todavía más la variabilidad del ADN que codifica el sitio de unión del antígeno. Y —por si la diversidad fuese aún insuficiente— la célula puede insertar nuevas secuencias nucleotídicas en los puntos de empalme entre fragmentos génicos.

La célula reescribe su código genético por medio de la transferasa de desoxinucleótidos terminal. Esta enzima se expresa sólo en el núcleo de las células pro-*B*, donde acontece el reordenamiento de los genes de la cadena pesada. Pero a veces los genes de la cadena ligera se reorganizan primero. Lo descubrió Hiromi Kubagawa cuando infectó células en estadios tempranos del linaje *B* con virus de Epstein-Barr, creando cultivos autorreproductores en los que los genes de inmunoglobulinas quedaban "congelados" en ese estadio precoz del desarrollo. Vio células pre-*B* que habían reordenado únicamente sus cadenas ligeras; sus sitios de unión contenían secuencias noveles, lo que indicaba que la reordenación había sucedido antes de que se agotara la actividad transferasa.

Hasta ahora hemos hablado del desarrollo de las células *B* como si se tratara de una trayectoria que todas las células deben seguir una vez iniciada. No hay tal. Cuando Dennis G. Osmond contó el número de células en los estadios pro-*B*, pre-*B* y *B* presentes en la médula ósea del ratón, descubrió que la mitad por lo menos de

las células moría durante el estadio pre-*B*.

Se adujo que las células pre-*B* morían a menos que recibieran una señal de supervivencia: una suerte de mensaje emitido por las células vecinas. El "beso de la vida" podría unirse a un receptor que aparece en la superficie de las células pre-*B* en un estadio tardío. Este receptor consta de cadenas pesadas emparejadas con un complejo de pseudocadenas ligeras. El complejo de pseudocadenas ligeras, a diferencia de los receptores para antígeno sintetizados por las células *B* maduras, está codificado por genes que no requieren reorganizarse para poder expresarse.

Cuando el grupo de Daisuke Kitamura evitó la expresión de esos receptores, observó que la producción de células *B* caía a una décima parte del nivel normal. Las células *B* supervivientes podrían ser las que reordenaron pronto sus genes de cadena ligera, produciendo cadenas ligeras auténticas en un estadio suficientemente precoz para permitir que sustituyeran al receptor ausente.

Otras células *B* mueren porque han recibido el "beso de la muerte". Algunos reordenamientos de los fragmentos génicos de las células *B* crean anticuerpos que reaccionan ante las células del propio cuerpo. Los linajes que portan dichos anticuerpos deben ser eliminados.

El proceso de selección negativa comienza cuando las células *B* recién formadas interaccionan con su entorno. Las células autorreactivas encuentran enseguida grandes cantidades de antígeno al que se pueden unir sus anticuerpos: moléculas en la superficie de sus vecinas. Si el engarce es vigoroso, el receptor de anticuerpo transmitirá señales al interior celular, para provocar el suicidio en lo que se conoce como apoptosis (muerte celular programada). Las células *B* inmaduras que no reaccionan enérgicamente ante los autoantígenos sobreviven y maduran. Más tarde, podrán responder a la estimulación antigénica de moléculas foráneas. Este principio general se demostró en pollos y ratones que habían sido tratados con anticuerpos contra receptores de IgM en células *B* inmaduras: la administración precoz de anticuerpos que reconocen el receptor abortaba el desarrollo de las células *B*, mientras que dosis dadas tardíamente lo estimulaban. En el desarrollo temprano, las señales transmitidas por los receptores de anticuerpos inducen apoptosis mediante la activación de enzimas que degradan el ADN nuclear. Puede decirse que no hay células *B* reactivas que vivan hasta la madurez.

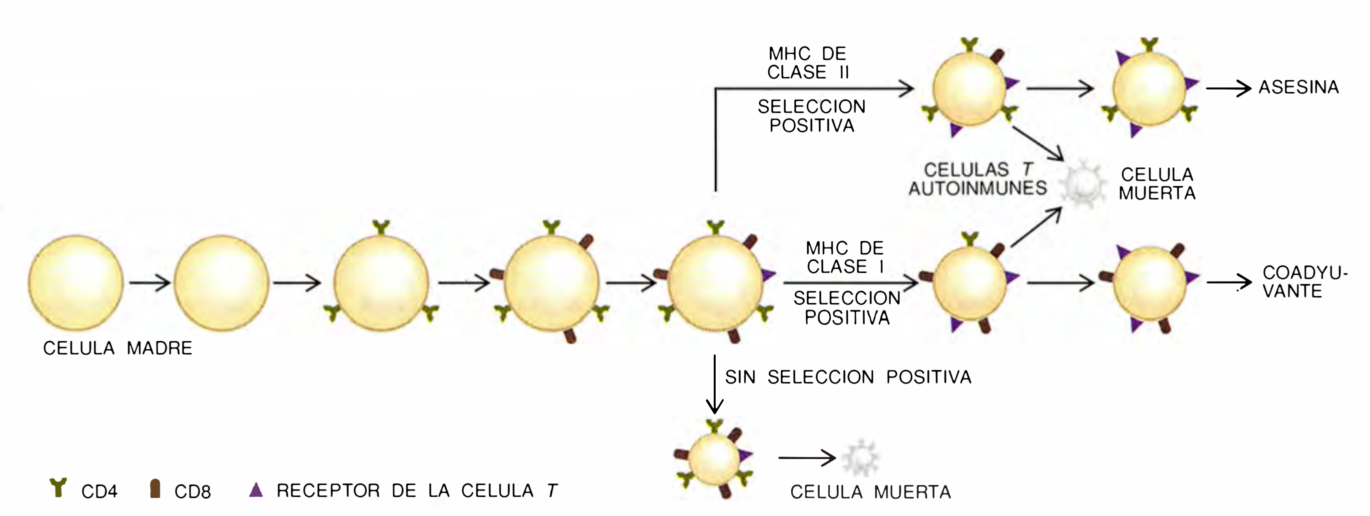
Los clones que sobreviven al proceso de selección pueden emigrar a los tejidos linfoides periféricos. Allí comienza la fase operativa de su historia vital. Andando el tiempo, tras ser estimuladas por antígenos y por células *T*, podrían retornar a la médula ósea para realizar su maduración postrera en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Más compleja es la trayectoria seguida por las células *T*. En el timo, las células madre que se encauzan en este linaje de desarrollo en el timo podrían acabar madurando en diversas clases diferentes de células *T*, incluidas las coadyuvantes y asesinas.

Las células *T* atraviesan varias cribas. La primera mide su capacidad para reconocer los antígenos que le sean presentados por otras células, propiedad ésta esencial para el funcionamiento de una célula inmunitaria. Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) retienen fragmentos de antígenos proteicos para mostrárselos a las células *T*. Las moléculas del MHC se dividen en dos tipos: clase I y clase II. En el timo, las células en deesarollo rastrean su ambiente para determinar si reconocen cualquier complejo MHC-elemento propio. Si lo hacen, sobreviven; en caso contrario, mueren.

Superado ese envite, las células *T* en diferenciación acometen la destrucción de células portadoras de receptores que reaccionan con sobrada eficacia contra los tejidos del propio cuerpo (como ocurre con las células *B*). Por fin, sólo sobreviven las células *T* dotadas de receptores capaces de reconocer péptidos foráneos y MHC-elementos propios; abandonan el timo y se reparten por el organismo.

Para desentrañar esos procesos, se empezó por establecer la línea de descendencia, de la célula madre a la célula *T* inmigrante. Para corroborar la relación de filiación se recurrió a células madre y progenie que poseían marcadores nítidos. Los investigadores introdujeron esas células, en diferentes estados de maduración, en timos de ratones carentes de marcadores. Horas o días después



4. GENERACION DE LAS CELULAS *T* en el timo por células madre que han venido de la médula ósea. Durante su maduración, las células atraviesan una serie de estadios, caracterizados por las proteínas de superficie que expresan. Aquellas cuyos receptores se engarcen en las moléculas de MHC de clase II de las células vecinas acabarán convertidas en células *T* coadyuvantes, y aquellas cuyos receptores se unen a las moléculas de MHC de clase I devendrán, en su mayoría, células *T* asesinas. (La molécula de MHC la utilizan las células para presentar antígenos a las células *T*.) Las células *T* que no se unan a ningún MHC o lo hagan a los autoantígenos morirán.

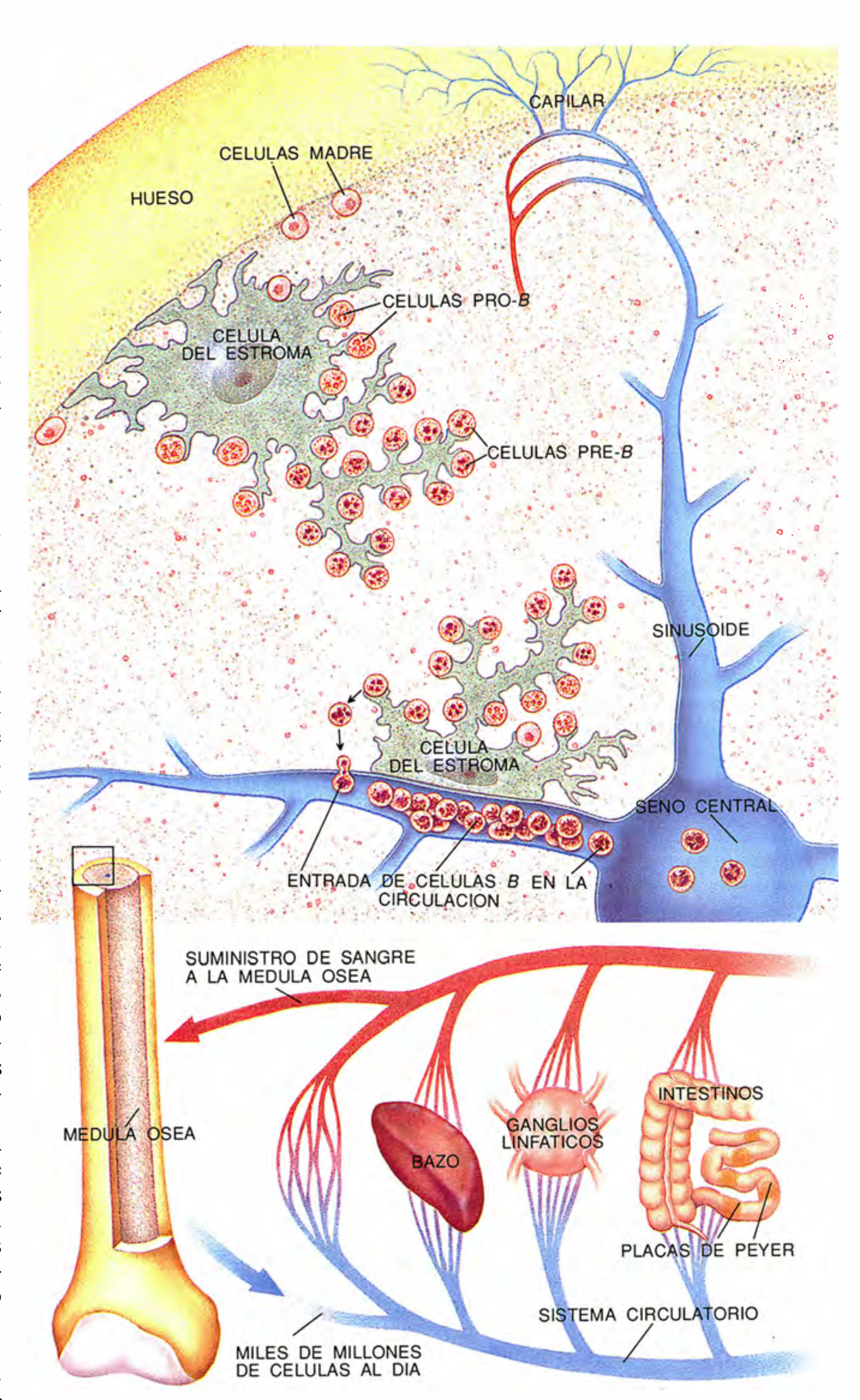
podía determinarse qué descendencia derivaba de sus trasplantes.

Las células tímicas trasplantadas en fases precoces del desarrollo no suelen expresar en la superficie ninguno de los marcadores habituales de las células *T*: ni proteína co-receptora CD4, o muy poca, ni estructuras del receptor *T*, ni la proteína co-receptora CD8. (CD8 se engarza en el MHC de clase I; CD4 lo hace en el MHC de clase II.) Al día siguiente del trasplante, estas células grandes se habían reproducido y dado origen a otras células grandes portadoras de CD8, aunque no de CD4 ni TCR. (Las células tímicas humanas, en un estadio equivalente, expresan CD4 pero no CD8 ni TCR.) Estas células se dividen, a su vez, e incoan un linaje que posee CD4, CD8 y pequeñas cantidades de TCR. Esta etapa será la primera en que un progenitor de células *T* exprese TCR en su superficie. La expresión de CD4 en esos comienzos quizás esconda la razón de que el VIH elimine de manera contundente las células: se cree que el virus se une a las moléculas CD4 y así ataca a los progenitores tímicos primitivos, cortando de cuajo la línea de descedencia.

Mientras se dividen las células y modifican sus proteínas de superficie, también están reorganizando sus genes para producir receptores *T*. En ratones, por ejemplo, el ensamblaje y expresión en la superficie de las cadenas TCR comienza en el estadio (o antes del mismo) en que se expresan CD4 y CD8. Tales progenitores están destinados a interactuar con células portadoras de MHC en el timo. La mayoría de cuantos se ligan a moléculas de MHC de clase I se convertirán en células asesinas; los que se unen a clase II devendrán células coadyuvantes, salvo algunas que se convertirán también en células asesinas. (Las células que no abrazan ningún MHC mueren.)

Comprometidas ya en una senda, las células transicionales suspenden la producción del tipo de receptor que no habrán de utilizar (sea CD4 o CD8) y expresan más TCR. También adquieren receptores de residencia ("homing receptors") que les permitirán abandonar la corriente sanguínea e introducirse en órganos linfoides periféricos. Por fin, salen del timo.

No todas las células *T* en potencia culminan su desarrollo. Algunas sufren un proceso de selección negativa, en el cual provocan la apoptosis señales procedentes de otras células (las que portan autoantígenos ligados

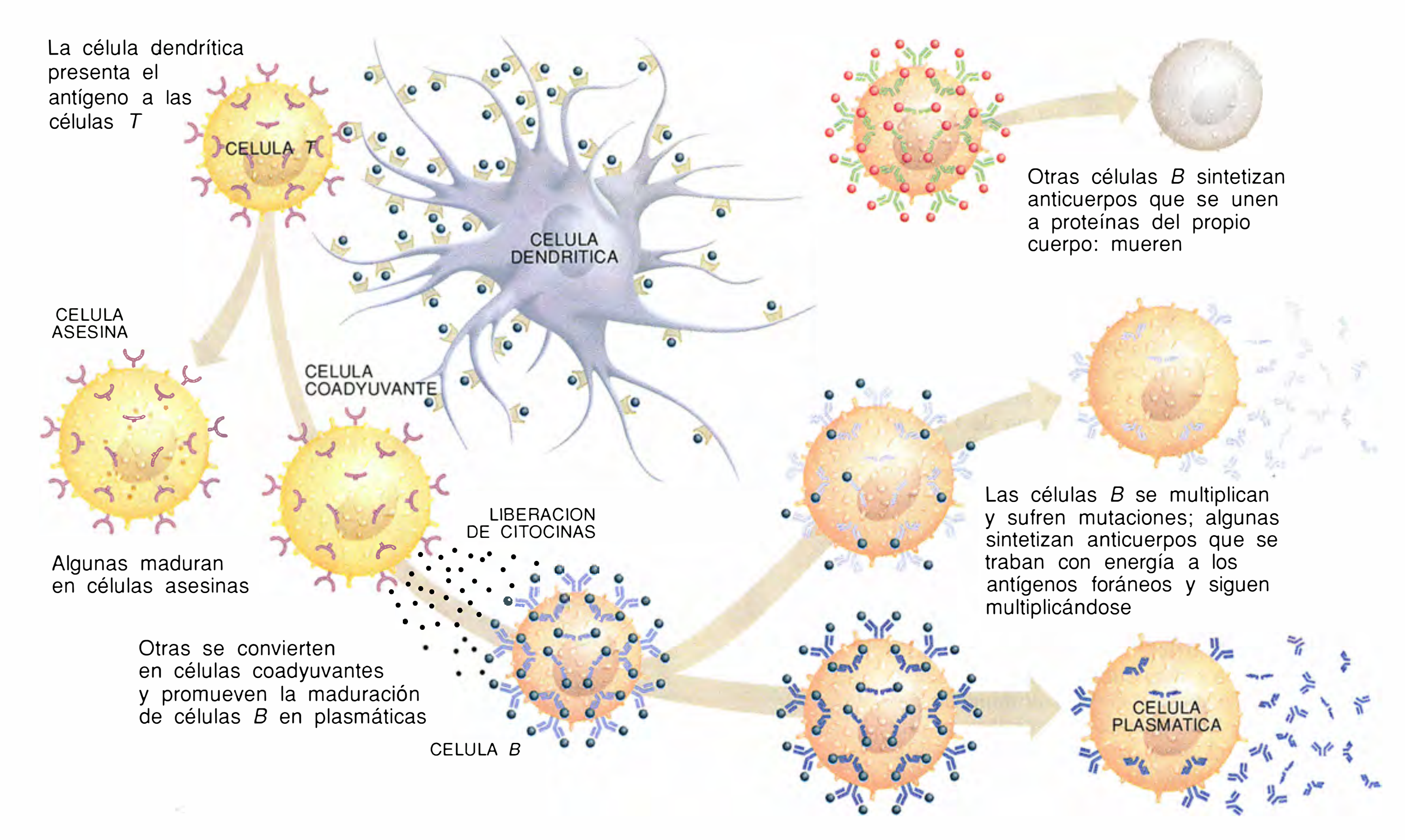


5. LA CIRCULACION EN EL SISTEMA INMUNITARIO comienza en la médula ósea, lugar donde maduran las células *B* (*arriba*). Las células que abandonan la médula ósea (*abajo*) pasan a residir en el bazo, ganglios linfáticos y placas de Peyer del intestino. Las células *B* y *T* recirculan continuamente a través del cuerpo, en busca de antígenos que pudieran indicar infección.

a moléculas de MHC-propio). Se admite que las células del timo promueven una selección positiva u otra negativa a tenor de la hoja embrionaria de la que deriven: endodermo, mesodermo o ectodermo. El timo se distingue entre los órganos linfoides por contener células de las tres láminas.

Los linajes celulares que divergieron cuando una célula madre comenzó a diferenciarse en una célula *B* o *T* se encuentran, ahora, en los tejidos periféricos. La mayoría de los estadios de desarrollo pendientes, en ambos tipos celulares, ocurren una vez que sus receptores sean activados con la presencia de sustancias foráneas.

En el interior de los órganos lin-



6. LA RESPUESTA INMUNITARIA ocurre en los ganglios linfáticos donde se congregan las células *T* y *B*. Las células dendríticas presentan el antígeno a las células *T* (*centro*). Estas células *T* coadyuvantes interacionan con otras células *T* y *B* para producir células asesinas (*izquierda*), que abandonan el ganglio linfático en busca de tejidos infectados y células plasmáticas (*derecha*), que secretan anticuerpos. (Dibujos realizados por Jared Schneidman y Guilbert Gates.)

foides, las células *T* y *B* que han madurado, aunque no participan todavía en la defensa, residen en regiones distintas. Tras la estimulación por antígenos, las células que sintetizarán anticuerpos acometen una serie compleja de interacciones para crear los centros germinales.

En esas nuevas estructuras se congregan tres clases de células en la interfase entre las regiones *T* y *B*: células *T* coadyuvantes activadas, células *B* y células dendríticas (cierto tipo de células presentadoras de antígeno). Algunas células *B* proliferan en respuesta al antígeno; pronto sus clones constituirán el grueso de la población de los centros germinales.

Mientras proliferan, las células *B* también se diferencian y mutan. Modifican el ADN de los fragmentos génicos para sintetizar anticuerpos similares a los que se engarzan en el antígeno en cuestión (reforzando su capacidad de reacción). Algunas células *B* interacionan con células *T* coadyuvantes y originan células plasmáticas, que las hay de varias clases; los anticuerpos que secretan reconocen todos el mismo antígeno, si bien divergen en la respuesta inmunitaria emitida. Por último, otras células *B* se convertirán en células memoria; no participan inmediatamente en la defensa del cuerpo, pero guardan un recuerdo molecular de los invasores sufridos para acelerar las respuestas en el futuro.

Aunque la respuesta inmunitaria se orquesta dentro de los órganos linfoides, los linfocitos residentes no se limitan a esperar ser convocados. El grupo de James L. Gowans demostró en 1959 que las células inmunitarias circulan entre la sangre y los órganos linfoides. Este tráfico ofrece a cada órgano linfoide un rápido muestreo de los linfocitos que pudieran poseer receptores para los antígenos exógenos que llamaran la atención del cuerpo.

Los linfocitos circulantes llegan a los órganos linfoides por el vaso sanguíneo especializado HEV (endotelio venoso alto, llamado así por el abultado perfil de sus células). Sólo los linfocitos pueden recorrer ese vaso, porque expresan receptores de residencia que se acoplan a los contrarreceptores de las paredes del HEV. Estos receptores vienen a clasificarse en dos variedades: la que se aloja en los ganglios linfáticos y otra que encaja en moléculas de superficie expresadas por órganos linfoides del tracto gastrointestinal.

Cuando se activan, las células *T* y *B* dejan de producir sus moléculas receptoras de residencia habituales y tornan a sintetizar otra integrina que produjeron ya durante su diferenciación. Esta molécula se une a la molécula de adhesión vascular, VCAM-1 (que también aparece en células de la estroma de la médula ósea y en células epiteliales del timo). En virtud de ello, las células activadas no vuelven a atravesar las paredes de los HEV de los órganos linfoides cuando pasan al torrente circulatorio. Se refugian, por contra, en vasos sanguíneos que aprovisionan tejidos infectados, inflamados y portadores de antígenos. Los vasos de esas zonas inflamadas podrían expresar VCAM-1, mientras que no lo hacen en otros lugares. Retornando al patrón de expresión de su desarrollo temprano, las células acometen su tarea fundamental.

Esta descripción sumaria del desarrollo y la maduración de las células del sistema inmunitario no agota el tema. Cierto número de otras

moléculas de adhesión están implicadas en las interacciones entre linfocitos y células del endotelio o de la estroma. Además, queda mucho por aprender acerca de los mecanismos en cuya virtud las células reciben las señales que provocan su muerte programada, que continúen viviendo o que crezcan y se diferencien.

¿Cómo escoge la célula madre entre reproducirse a sí misma o producir una progenie destinada a un linaje particular? Se trata de una cuestión del máximo interés, no sólo teórico: si se comprueba que las células madre sirven para reparar las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, los métodos que aumenten su concentración (en el tubo de ensayo o en el cuerpo) aumentarían las posibilidades de recuperación de los afectados. Constituyen, asimismo, un objetivo obvio en la terapia génica encaminada a reemplazar un gen defectuoso o dotar a las células hijas de la capacidad de sobrevivir en medios hostiles, verbigracia, en un cuerpo sidoso.

Conforme se vayan conociendo mejor los mojones del camino, de las células madre a las células *T* o *B* activadas, se darán pasos de gigante en el tratamiento de enfermedades en las que el desarrollo falla peligrosamente. La inmunodeficiencia o los tumores linfoides tienen su origen en defectos hereditarios o adquiridos en genes esenciales para el crecimiento y diferenciación de las células inmunocompetentes.

Los defectos congénitos pueden bloquear el desarrollo de las células *T* o *B* en diversos estadios, según el producto del gen en cuestión. A modo de ejemplo: un defecto del gen que determina la adenosina deaminasa (ADA) permite que se acumulen metabolitos tóxicos en la médula ósea y en el timo, impidiendo que los linfocitos sinteticen ADN y se dividan. Los niños interesados carecen de células *T* y *B* y, por tanto, no pueden defenderse de las infecciones (de ahí su denominación de enfermedad de inmunodeficiencia combinada severa, o SCID). Fundamentado en el conocimiento del modo de operar de las células madre, el grupo de Robert A. Good demostró que la SCID podía curarse mediante un trasplante de médula ósea compatible de un hermano sano. El equipo de Michael R. Blaese ha logrado insertar un gen de ADA funcional en linfocitos *T* deficientes, reparando así uno de los brazos esenciales del sistema inmunitario.

En la primera mitad de este año se han encontrado los genes responsables de otras tres inmunodeficiencias, todas en el cromosoma X de niños varones (quienes sólo tienen una copia de la información contenida en el cromosoma X). Cada una de esas inmunodeficiencias aborta, sin embargo, el desarrollo del sistema inmunitario en un nivel diferente. La primera, una mutación en el gen de una proteína quinasa esencial para transmitir señales que insten el crecimiento y desarrollo de células pre-*B*, provoca un grave déficit de células *B* maduras y de los anticuerpos que éstas secretan. La segunda resulta de una mutación en una de las tres cadenas que componen el receptor del factor de crecimiento interleucina-2. Este defecto sabotea el desarrollo de células *T* coadyuvantes, lo que impide, a su vez, que las células *B* devengan en células plasmáticas. El tercer trastorno en esclarecerse se debe a un defecto en el gen determinante de las moléculas de superficie a través de las cuales interaccionan las células *T* y las *B*. Los niños con malformación de la molécula CD40 o de su receptor producen sólo anticuerpos IgM: carecen de la señal desencadenante de la división de las células *B* y consecuente síntesis de anticuerpos de alta afinidad de otras clases. La identificación de los genes implicados podría facilitar terapias de sustitución génica en estos casos.

Aunque los tumores linfoides obedecen también a disfunciones genéticas, difieren de las inmunodeficiencias en varios aspectos. El más importante, los tumores requieren la acumulación de una serie de mutaciones, todas las cuales favorecen un crecimiento y supervivencia desmesurados a costa de la maduración y muerte naturales. Los organismos complejos han desarrollado múltiples puntos de control para vigilar el crecimiento y supervivencia celulares.

Para superar esta maraña defensiva, la secuencia de mutaciones malignas debe comenzar, por lo común, en las células madre o su inmediata progenie para permitir una evolución del clon de células malignas que salve todos esos mecanismos de control. Aun cuando una persona herede un gen que predisponga a los tumores, las células afectadas tienen que sufrir mutaciones ulteriores durante su período vital antes de tornarse malignas. Sin embargo, una vez que ocurre una mutación propicia para el crecimiento o la supervivencia, aumentan las probabilidades de que una célula resista hasta la próxima mutación que favorezca el crecimiento; y así, una tercera o una cuarta.

Este principio se comprueba en el linfoma folicular, un tumor, de lento crecimiento, de las células *B* de los centros germinales. La inmensa mayoría de los linfomas foliculares contienen una translocación del gen *bcl-2*, que produce un mensajero que evita la muerte celular programada. El gen suele inactivarse cuando una célula *B* activada deja de reconocer el antígeno o cuando reorganiza sus minigenes para crear anticuerpos autorreactivos; en las células del linfoma folicular, el gen reside próximo a un gen de anticuerpos que está activado en las células *B*, y así permanece activo indefinidamente.

El camino, escalonado en etapas, hacia la malignidad pudiera explicar por qué la frecuencia de los tumores de células *B* triplica la tasa de los que afectan a las células *T*. Las células madre de la médula ósea producen células *B* durante toda la vida (y disponen de años en que acumular mutaciones). La mayoría de las células *T*, por contra, se engendran en etapas tempranas de la vida; el timo se atrofia con la edad, dejando menos células madre y descendientes sujetos a mutación.

El día que se desentrañen las señales que guían a las células madre y sus intrincados linajes se podrá intervenir en el desarrollo del sistema inmunitario desde el exterior. Los médicos podrán reforzar las respuestas ante los invasores, mitigar el daño que las respuestas inmunitarias causan al organismo propio y corregir, o eliminar, las líneas celulares que propaguen una descendencia maligna.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ANTICUERPOS CATALITICOS. Richard A. Lerne y Alfonso Tramuntano en *Investigación y Ciencia*; n.º 140; mayo de 1988.

ASI RECONOCE LAS CELULAS *T* A LOS ANTIGENOS. Howard M. Grey, Alessandro Sette y Jores Buus en *Investigación y Ciencia*; n.º 160, enero de 1990.

ASI APRENDE EL SISTEMA INMUNE A RECONOCER SU IDENTIDAD. Harald von Boehmer y Pawel Kisielow en *Investigación y Ciencia*, n.º 183; diciembre de 1991.

LA CELULA MADRE. David W. Golde en *Investigación y Ciencia*, n.º 185; febrero de 1992.

LYMPHOCYTE DEVELOPMENT. Klaus Rajewsky y Harald von Boehmer en *Current Opinion in Immunology*, vol. 5, n.º 2, páginas 175-176; abril de 1993.

Reconocimiento inmunitario de cuerpos extraños

Las células del sistema inmunitario recombinan fragmentos génicos y crean millones de receptores, los necesarios para identificar y atacar la cohorte infinita de patógenos que sufrimos a lo largo de nuestra vida

Charles A. Janeway Jr.

Hace treinta y seis años aparecía en *Scientific American* un artículo titulado "Agammaglobulinemias", uno de cuyos autores era mi padre. Se describía allí una enfermedad producida por cierto fallo de las defensas contra la infección, aquel en que fracasa el mecanismo que permite al sistema inmunitario detectar la presencia de microorganismos patógenos. El trabajo de mi padre y el de Ogden Bruton en la identificación de la primera enfermedad de inmunodeficiencia conocida abrió la senda que nos llevaría a entender de qué modo el sistema inmunitario reconoce las moléculas de su propio organismo y las distingue de las pertinentes a una bacteria, un virus o un parásito.

Los agammaglobulinémicos no pueden sintetizar moléculas de anticuerpo. Estas proteínas especializadas, que se encuentran en la sangre y en el líquido extracelular, se traban con las bacterias o los virus causantes de las infecciones; operan entonces a modo de banderolas indicativas para las moléculas y las células atacantes del sistema inmunitario. La eficacia exhibida por los anticuerpos para identificar moléculas extrañas y encauzar las defensas confiere grandes ventajas al organismo. Nos capacita para eliminar las infecciones, resistir la reinfección y recibir la protección de la vacuna.

Pero algunos de esos mismos mecanismos provocan en ocasiones la enfermedad, en vez de controlarla. Vemos así que el sistema inmunitario puede reaccionar ante el polen, una sustancia extraña inocua, y producir la alergia. Los acontecimientos toman un cariz más grave cuando se atacan los propios tejidos y se desencadena una enfermedad autoinmune. Pero, traigan la salud o nos arrastren a la enfermedad, los mecanismos de reconocimiento y de respuesta son idénticos. ¿En qué consisten?

CHARLES A. JANEWAY, JR., enseña inmunología en la Universidad de Yale. Estudió en Harvard, donde se doctoró en 1969. Completó su formación médica en distintos centros europeos y norteamericanos.

Dos son los recursos principales de los que se vale el organismo para identificar el material extraño: el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo. Nos dice el primero que el organismo nace con la capacidad de reconocer inmediatamente a ciertos microorganismos y de destruirlos. En el segundo, o adaptativo, los anticuerpos desempañan un papel sobresaliente.

Los receptores utilizados en la respuesta inmunitaria adaptativa se forman reuniendo segmentos génicos, como si de un mosaico se tratara. Cada célula encaja a su manera las piezas disponibles para sintetizar el receptor, lo que faculta al conjunto celular para reconocer los microorganismos infecciosos con los que se enfrentará durante toda la vida.

El sistema inmunitario innato destruye muchos patógenos al primer encuentro. Elemento destacado de la respuesta innata son las proteínas sanguíneas del complemento; debe éste su nombre al auxilio que presta a los anticuerpos en la lucha contra la infección. Descubierto por Jules Bordet en 1900, el complemento actúa de muchas maneras. Un tipo de proteína del complemento, estimulada químicamente, puede unirse a cualquier otra proteína (bacteriana o de nuestras propias células). La proteína ligada induce la actividad de otras moléculas del complemento, además de atraer a los fagocitos, células ameboides que engloban y digieren los microorganismos que están recubiertos por una capa de complemento. Este puede también matar células y bacterias perforando poros en su membrana lipídica, a través de los cuales el agua se precipita en su interior, un proceso citolítico. El complemento protege contra la meningitis y la gonorrea bacterianas.

Tan poderoso sistema de ataque no destruye, sin embargo, nuestras células. A diferencia de los microorganismos, nuestras células están provistas de proteínas que dejan inactivo el complemento. En ese plano, pues, de máxima simplicidad la inmunidad innata distingue las moléculas que componen nuestro organismo, las propias, de todas las demás moléculas, o foráneas.

Pero no resulta fácil librarse de todos los patógenos mediante el sistema del complemento. Algunos han ideado estrategias para obviar su ataque. Las bacterias que producen neumonía y faringitis portan cápsulas de largas cadenas de moléculas de azúcar (polisacáridos). Estas cubiertas impiden que el complemento actúe directamente sobre las bacterias.

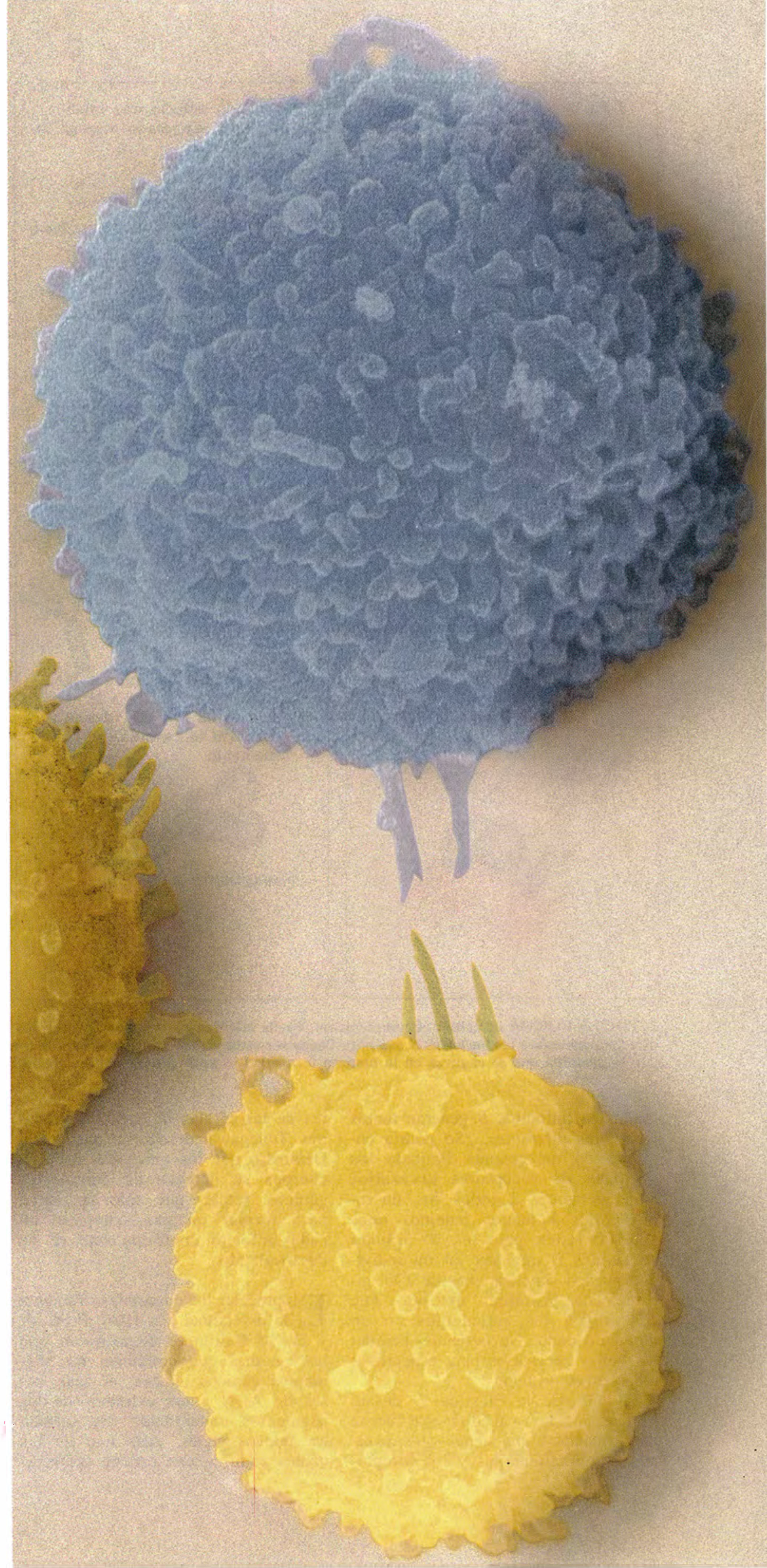
El sistema inmunitario innato echa mano de un doble recurso para salir al paso de esas bacterias. Hay macrófagos en todos los tejidos del organismo. Para algunos de los polisacáridos mencionados, estos grandes fagocitos tienen receptores de los que se sirven para uncirse a las bacterias e ingerirlas. Además, o en segundo lugar, los macrófagos que entran en contacto con las bacterias segregan interleucina-6, una proteína que estimula el hígado. La interleucina-6 da instrucciones a este órgano para que segregue una nueva proteína, que a su vez se une a los restos de manosa. Los residuos de este azúcar emergen de la cápsula bacteriana. Después de que la proteína en-

garzada a la manosa se fija a la bacteria, experimenta un cambio de forma, lo que activa la cascada del complemento y atrae a los fagocitos. Así, la proteína enlazada señala al organismo cuáles son las partículas que deben acorralarse.

La inmunidad innata, sin embargo, no puede proteger contra todas las infecciones. Los microorganismos evolucionan con gran rapidez y se las ingenian para evadir las defensas inmunitarias congénitas de humanos y otras especies de evolución más pausada. En compensación, los vertebrados poseen una singular estrategia única de reconocimiento inmunitario: la inmunidad adaptativa, que les capacita para reconocer cualquier microorganismo y responderle, aun cuando no hubiera mediado antes ningún contacto con el invasor.

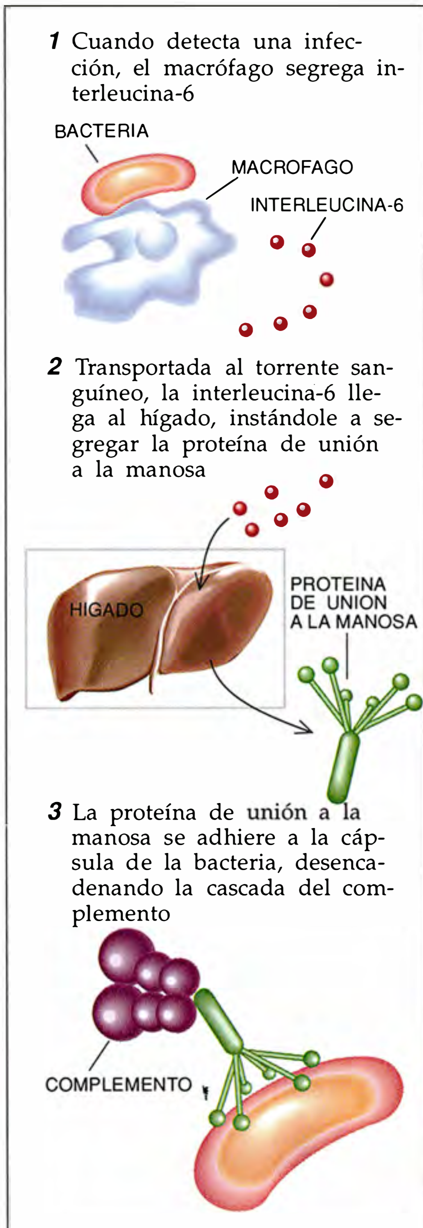
La inmunidad adaptativa opera mediante el proceso de selección clonal, una hipótesis formulada en 1950 por Sir Frank Macfarlane Burnet, del Instituto Walter y Eliza Hall de Investigaciones Médicas, hipótesis que goza de general aceptación. En la selección clonal, las células del sistema inmunitario adaptativo —linfocitos *B*, o células *B*— fabrican anticuerpos y los despliegan en la superficie celular. El anticuerpo cumple entonces funciones de receptor. Cada célula *B* sintetiza un receptor diferente, por lo que cada una reconoce una molécula extraña distinta. Armadas con estos receptores, las células *B* se convierten en centinelas, siempre alertas ante la aparición de microbios. Si una célula *B* encuentra un intruso se divide rápidamente. Como todas las células hijas proceden de la misma célula parental, se las denomina clon (de donde deriva la expresión "selección clonal"); todas las células del mismo clon tienen idéntico receptor. Estas células *B* clónicas se diferencian, o especializan, luego en células que segregan anticuerpos, que, lo mismo que el receptor de la célula *B*, se unen a los microorganismos. Una vez los anticuerpos les han puesto a los microbios el marchamo de "extraños", corresponde a los fagocitos y al sistema del complemento eliminarlos del organismo.

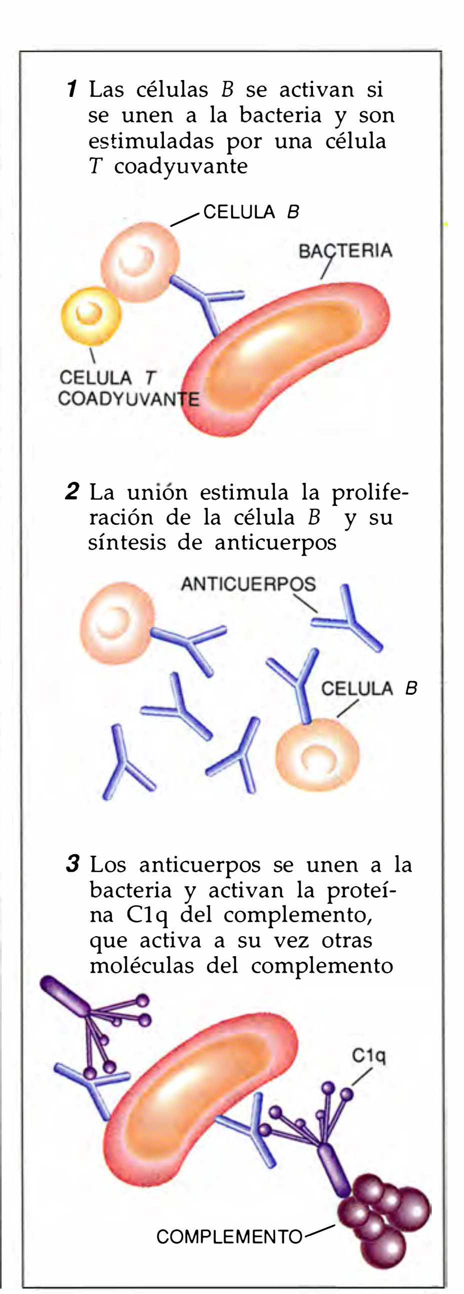
Para entender la inmunidad adaptativa importa desentrañar de qué



1. LAS CÉLULAS *T* (*en amarillo*) son linfocitos que emplean receptores especiales situados en su superficie para detectar un macrófago infectado (*azul*). Estas células *T* representan sólo parte del repertorio que el sistema inmunitario tiene para reconocer a los patógenos.







2. TRIPLE FORMA de actuar el complemento. Puede intervenir directamente sobre las bacterias (*izquierda*). Puede ser estimulado por la proteína que se engarza en la manosa (*centro*). Los anticuerpos producidos como consecuencia de la infección también pueden activar el complemento (*derecha*), que matará las bacterias o reclutará otras células del sistema inmunitario, como los fagocitos.

modo los linfocitos *B* generan tantos receptores diferentes. ¿Se podría codificar en un genoma limitado los millones de receptores necesarios para reconocer a todos los microbios? Los humanos tenemos unos 100.000 genes, pero los 10 billones de células *B* que hay en un individuo pueden sintetizar más de 100 millones de proteínas distintas que constituyen los anticuerpos en un momento dado. No podemos heredar los genes necesarios para especificar todas estas proteínas.

El nudo de la cuestión se desató no hace mucho, a medida que fueron identificándose los genes que determinan los anticuerpos y los receptores de las células *B*. En 1976, Susumu Tonegawa descubrió una pista. Demostró que los genes de los anticuerpos se heredan en fragmentos génicos, retales que sólo se juntan para formar un gen completo en cada linfocito conforme éste se va desarrollando.

El proceso de ensamblaje fomenta la diversidad. En 1980, Fred Alt y David Baltimore demostraron que las enzimas que combinan los segmentos génicos añaden, al azar, bases de ADN a los extremos de los segmentos engarzantes. Se forman así nuevos genes, cada uno de los cuales codifica una cadena proteica.

La diversidad se incrementa aún más durante el ensamblaje de las cadenas proteicas en un receptor. Los anticuerpos constan de dos pares de cadenas proteicas: un par de cadenas pesadas y otro de cadenas ligeras. Las pesadas están conectadas en Y, a lo largo de cuyas ramas superiores se encuentran las ligeras. Cada célula *B* produce una sola clase de cadena ligera y otra de cadena pesada; cada célula *B* sintetiza, pues, un único anticuerpo receptor. Mil cadenas diferentes de cada tipo pueden formar, en teoría, un millón de combinaciones. Todos estos procesos de unión aleatoria pueden crear más moléculas de anticuerpo

distintas que células *B* hay en el organismo.

Por si estos procesos no generaran suficiente diversidad, los genes que determinan los receptores de los linfocitos *B* mutan con suma rapidez cuando la célula *B* es activada por la unión de una sustancia extraña o antígeno. Estas "hipermutaciones" crean nuevos receptores. El sistema inmunitario, vale decir, ensaya sin cesar ligeras variaciones sobre receptores ya satisfactorios en pos de una respuesta inmunitaria óptima.

Ya tenemos trabado el antígeno al receptor de un linfocito *B*. La célula se especializa entonces y segrega moléculas de anticuerpo (una forma soluble del receptor) en el plasma sanguíneo. Al hallarse especificado por los mismos genes que crearon el receptor de la célula *B* original, este anticuerpo tiene idéntica especificidad. Ahora bien, una célula *B* y su progenie pueden, alterando la parte constante de la cadena pesada mediante reordenación de los genes, modificar la molécula de anticuerpo. Este segundo tipo de manipulación génica crea anticuerpos que acuden a diferentes lugares del organismo y que siguen reconociendo los mismos antígenos. Después de unirse a un microorganismo, estos tipos de anticuerpo desencadenan la cascada del complemento, activan los fagocitos o causan reacciones alérgicas.

La inmunidad adaptativa es también el origen de la memoria inmunológica. Resistimos las infecciones que ya hemos experimentado mucho mejor que las nuevas. Guardamos esa memoria porque el organismo conserva linfocitos que respondieron ante el episodio anterior y pueden ahora reactivarse prestamente en la invasión del mismo tipo de microorganismo, sintetizando anticuerpos que evitan la recidiva de la enfermedad. (Por el contrario, el sistema innato no distingue entre un microorganismo y otro; en consecuencia, no protege más ni menos después de una infección.)

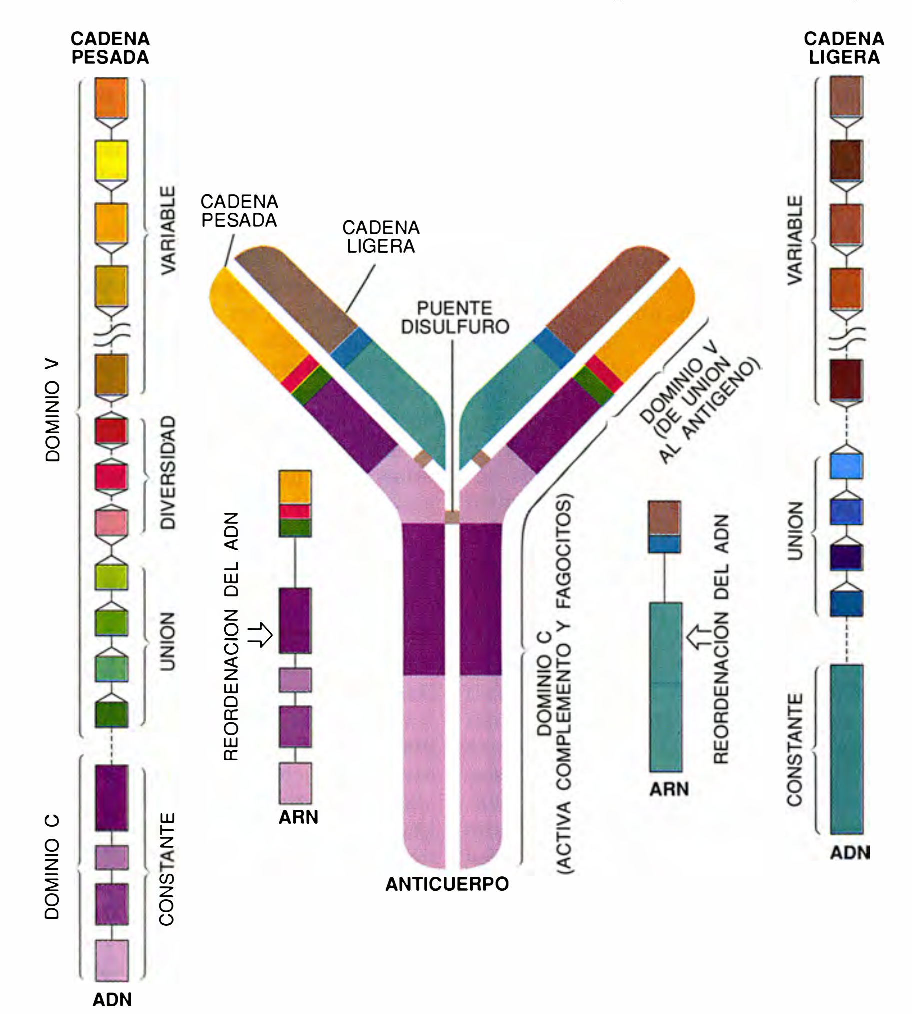
Los beneficios de la inmunidad adaptativa se ven en parte depreciados por culpa de un doble inconveniente. En primer lugar, se tarda más de cinco días en desarrollar una respuesta de anticuerpos, ya que las células *B* han de proliferar y especializarse antes de iniciar la síntesis de anticuerpos; el organismo debe fiarse del sistema inmunitario innato para mantener controlada la infección durante ese intervalo. En segundo lugar, cualquier macromolécula —una proteína o un polisacárido— puede ser reconocida por un anticuerpo; por lo que, a veces, el sistema inmunitario adaptativo sintetiza anticuerpos contra las propias células del organismo. Estos anticuerpos activan el complemento con tal eficacia, que el sistema que le impide atacar a las células propias se siente impotente. El resultado es la enfermedad autoinmune. El ataque de lo propio suele evitarse mediante la tolerancia, un proceso que elimina las células autorreactivas.

Pese a esos inconvenientes, la reordenación de los genes en la inmunidad adaptativa ha desarrollado un ingenioso sistema de protección. ¿Cómo apareció un proceso tan elaborado en los vertebrados? ¿Cómo se convirtió en la piedra angular de la inmunidad adaptativa? Estas cuestiones, igual que todas las referentes a la evolución, han de abordarse con el recurso a modelos plausibles.

Contamos con una pista importante: los receptores inmunológicos están construidos por bloques proteicos similares. Cada bloque viene determinado (o codificado) por un exón, un fragmento de ADN. Los exones están intercalados por intrones, secuencia de ADN no codificadora que se transcribe en ARN y luego se desecha por un proceso de corte y empalme del ARN. Los bloques codificadores forman, así, un mensaje continuo.

Cada compontente proteico de un anticuerpo tiene un pliegue de la inmunoglobulina, estructura general que hallamos en muchas proteínas, no sólo en los anticuerpos, y que forma un dominio compacto de la proteína que abarca cadenas de aminoácidos situadas unas junto a otras. En los anticuerpos, estos dominios constituyen las cadenas pesadas y ligeras, que están conectadas por un par de átomos de azufre, un enlace disulfuro.

Los dominios de la inmunoglobulina son de dos tipos: V (variable) y C (constante). En los anticuerpos, los dominios V se emparejan para formar el sitio que reconoce los antíge-



3. MOLECULA DE ANTICUERPO, constituida por un par de cadenas pesadas y un par de cadenas ligeras. Las cadenas vienen determinadas por genes que constan de segmentos de ADN. Estas secuencias se reordenan para formar genes que codifican cadenas diferentes en cada célula *B*. El segmento de unión varía, lo que posibilita que basten unas cuantas secuencias génicas para generar los 100 millones de anticuerpos distintos que el organismo puede producir.

nos. Se instalan a continuación pares de dominios C, que intervienen en la función de la molécula, verbigracia, en la unión al complemento. Los dominios V constan de genes parciales: un segmento génico V, un segmento J (de "joining", unión) y a veces también un segmento génico D (diversidad). La singular variabilidad de los dominios V deriva de la reordenación génica, fuente de la diversidad de receptores en los seres humanos.

Algunas proteínas, sin embargo, presentan dominios que recuerdan a los dominios V de los anticuerpos, si bien no se producen por reordenamiento génico. En tales proteínas, un solo exón especifica el dominio V entero; ocurre eso con la molécula CD4, que participa en el reconocimiento inmunitario y es el blanco del virus del sida. Dichos genes V intactos también se encuentran en algunos genes de anticuerpos de vertebrados primitivos.

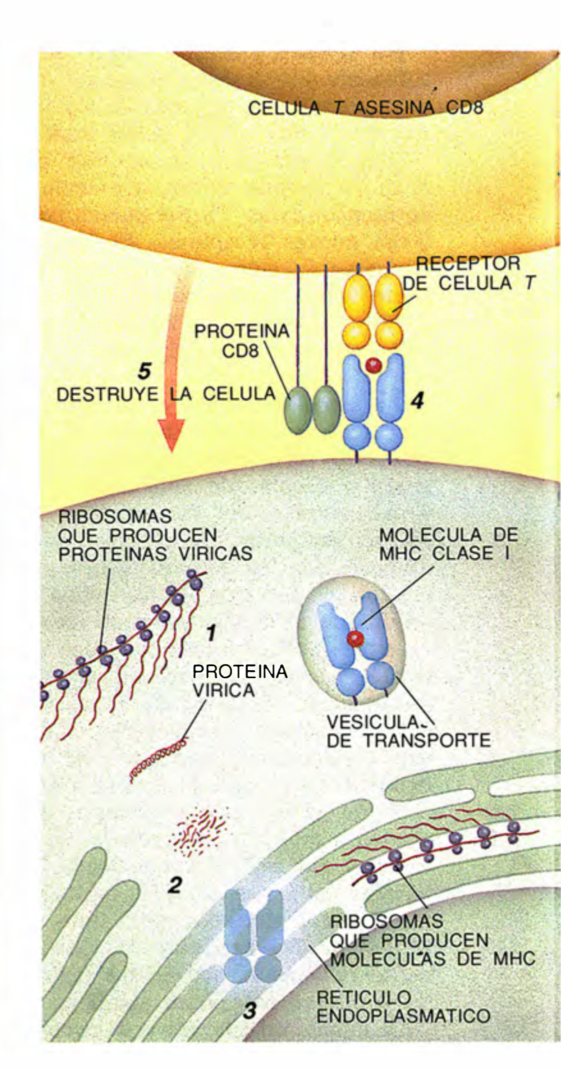
Nuestros genes V de los anticuerpos, que se reordenan, podrían haber evolucionado de esos V intactos. La reordenación del gen podría haberse originado cuando un transposón, o segmento móvil de ADN, se insertó en un exón V íntegro. Con la intercalación, se partió el exón V. Los genes fragmentados son inactivos; para fabricar anticuerpos debe eliminarse el transposón interpuesto y reunirse los segmentos génicos en un exón reconstituido. Pues bien, ese mecanismo de eliminación es el que opera en nuestro organismo cuando los linfocitos *B* producen sus receptores. Por consiguiente, la reordenación del gen V no sólo genera diversidad en los anticuerpos, sino que resulta también decisivo para la formación de los genes que codifican las proteínas que componen el anticuerpo. Sin reordenación, no pueden sintetizarse proteínas a partir de esos genes.

La reordenación génica ha demostrado ser un medio eficacísimo para expresar uno de entre muchos genes emparentados, hasta el punto de que cierto patógeno la utiliza para evitar ser detectado por el sistema inmunitario. El tripanosoma, un protozoo parásito que produce la enfermedad del sueño, tiene una sola proteína en su cubierta contra la que el huésped infectado sintetiza anticuerpos. Estos anticuerpos acaban con la mayoría de los tripanosomas, pero algunos se apoyan en la reordenación del gen de la proteína de la cubierta para modificarla. Estas variantes tripanosómicas escapan a la detección por la primera oleada de anticuerpos y siguen proliferando. El huésped sintetiza anticuerpos para cada variante, pero nuevas formas siguen apareciendo y creciendo, causando un modelo recidivante de la infección. Aquí, como en el caso de los receptores inmunológicos, la reordenación controla la expresión génica.

Hasta ahora hemos comentado cómo colaboran para identificar a los microorganismos el sistema inmunitario innato, que depende de moléculas de reconocimiento heredadas, y el sistema adaptativo, que depende de la reordenación para generar nuevos receptores en los linfocitos. Pero se trata de un enfoque dual que sólo tiene éxito contra los patógenos alojados en los fluidos orgánicos. Ahora bien, muchos microorganismos se adentran en las células antes de que se sinteticen los anticuerpos. Como proteínas hidrosolubles que son, los anticuerpos penetran en el líquido extracelular y la sangre, pero no pueden cruzar las membranas lipídicas de las células.

El sistema inmunitario se ha visto obligado a desarrollar un mecanismo especial para detectar las infecciones dentro de las células. Actúa en dos etapas; en una primera, avisa de la infección sufrida por ciertas células, y, luego, moviliza las células encargadas del reconocimiento de las infectadas y de la erradicación de la infección.

En la primera etapa de señalización o aviso, intervienen moléculas especiales que despliegan fragmentos del microorganismo en la superficie de la célula infectada. Estas moléculas, que se sintetizan en el retículo endoplasmático, se unen a péptidos, o fragmentos de proteína degradada en el interior celular. Después de unirse a los péptidos, tales moléculas transportadoras emigran a la superficie celular.



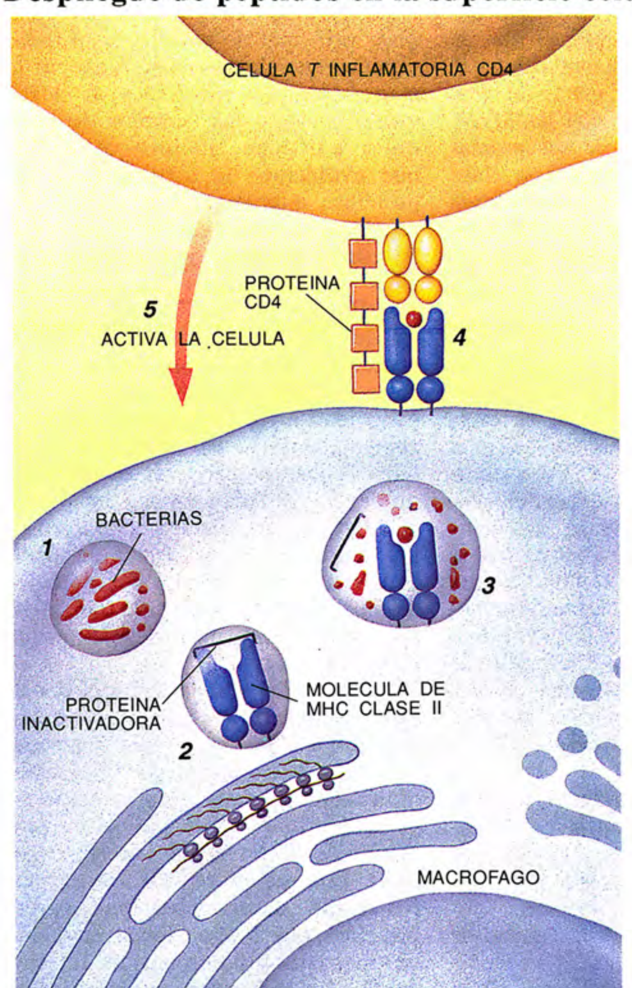
Las proteínas víricas producidas por una célula infectada (*1*) degeneran en péptidos (*2*), que son remitidos hacia el retículo endoplasmático, donde se forman las moléculas de MHC de clase I a su alrededor (*3*). Cada complejo va a la superficie celular. Allí puede ser detectado por una célula *T* asesina, que expresa una proteína CD8 (*4*). La célula *T* segrega compuestos que destruyen la célula infectada (*5*).

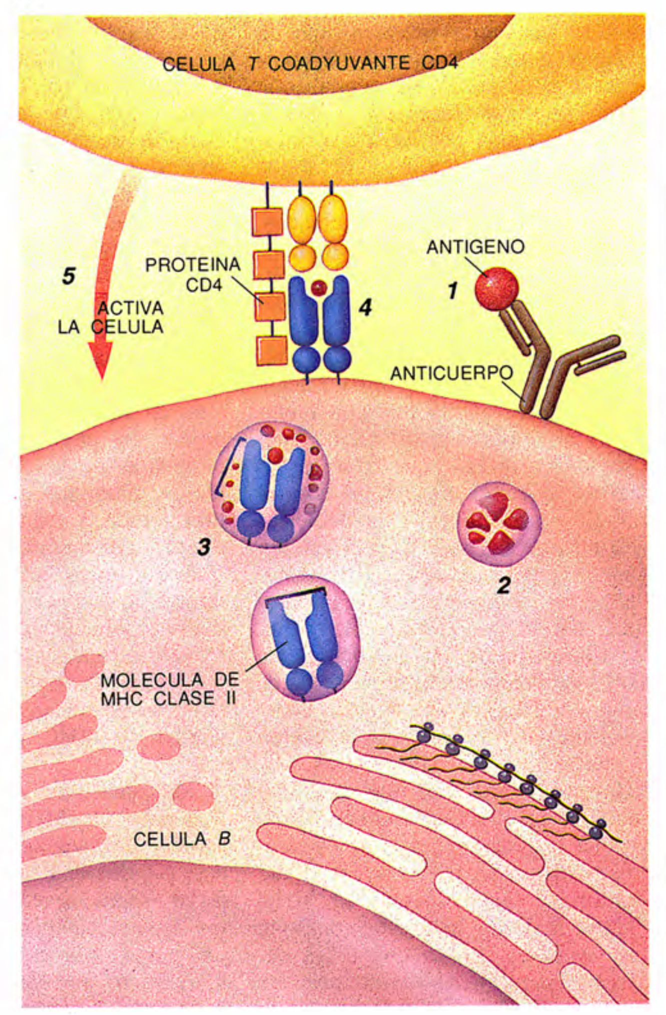
Las transportadoras son proteínas codificadas por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de genes. Peter Gorer y George D. Snell, del Laboratorio Jackson en Bar Harbor, descubrieron que eran las causantes del rechazo de los trasplantes. Las moléculas de MHC se dividen en clase I y clase II; las de clase I aparecen en casi todos los tipos celulares del organismo, en tanto que las moléculas de clase II se dan sólo en las células que participan en la respuesta inmunitaria, como los macrófagos y las células *B*.

Los dos tipos de moléculas de MHC difieren en su estructura, lo que no obsta para que en su plegamiento adopten formas similares, según han demostrado Jerry H. Brown y Don D. Wiley, y lo avanzara antes Pamela J. Bjorkman. Cada molécula de MHC tiene un profundo surco; se hinca aquí un péptido corto, que, al no formar parte de la propia molécula de MHC, variará de una molécula de MHC a la siguiente. En las células sanas, los péptidos aludidos proceden de proteínas propias; por eso, la presencia de péptidos extraños en el surco denunciará al sistema inmunitario la infección de la célula.

Los complejos que integran el péptido extraño y la molécula MHC, sacados a la luz por la célula infectada, son identificados por los receptores de las células *T,* linfocitos también. La estructura del receptor instalado en las células *T* coincide en

Despliegue de péptidos en la superficie celular





Las bacterias que infectaron el macrófago se encuentran en la vesícula celular (*1*). Se envía a la vesícula (*2*) una molécula de MHC de clase II, producida en el retículo endoplasmático. Una cadena proteica *(línea negra)* mantiene inactiva la molécula hasta que llegue a la vesícula. Desaparece aquí la cadena y permite que la molécula de clase II se engarce con el péptido que hubiera (*3*). El complejo se desplaza a la superficie celular, donde una célula *T* CD4 inflamatoria se adhiere al péptido (*4*). La célula *T* activa el macrófago, dándole la señal para que destruya el material que hay en el interior de su vesícula (*5*).

Un anticuerpo situado en la superficie de una célula *B* actúa como receptor. Si el anticuerpo descubre un antígeno extraño en el torrente sanguíneo, se une a él (*1*) y lo transporta a una vesícula del interior celular, donde el antígeno se degrada en péptidos (*2*). Una molécula de MHC de clase II, que se produce en el retículo endoplasmático, procede hacia la vesícula, donde se liga al péptido (*3*). La molécula de MHC transporta este último a la superficie celular (*4*). Una célula *T* coadyuvante CD4 se une al antígeno y sintetiza moléculas que inducen la proliferación de la célula *B* y su síntesis de anticuerpos (*5*).

líneas generales con la estructura molecular del anticuerpo ligado a la membrana que desempeña función receptora en las células *B*. Pero los receptores de la célula *T* se han especializado en reconocer sólo fragmentos de péptidos extraños unidos a moléculas de MHC. Cuando un receptor de la célula *T* se traba con su complejo péptido extraño-MHC específico, la célula *T* puede actuar para sanar o matar la célula infectada.

Las moléculas de MHC presentan péptidos que aparecen en diversos lugares del interior celular. Así, las moléculas de clase I se enlazan con péptidos procedentes de proteínas situadas en el compartimiento citosólico. Estas proteínas se degradan, en el interior de la célula, en el curso del proceso de renovación incesante del material proteico que ésta realiza. James Shepherd demostró recientemente que los fragmentos peptídicos resultantes de ese proceso son bombeados por un transportador específico desde el citosol hacia el retículo endoplasmático.

Aquí, las moléculas de clase I se sintetizan en cadenas largas de aminoácidos que deben plegarse para constituir la proteína MHC de clase I madura. Plegamiento que se produce en torno a un péptido idóneo, a la manera de la perla que la ostra desarrolla alrededor del grano de arena; de ahí el carácter seminal de los péptidos bombeados.

El plegamiento de una molécula del MHC de clase I alrededor de un péptido da la señal para llevarlo a la superficie y mantenerlo allí. Si el péptido es foráneo (proveniente, por ejemplo, de un virus que esté infectando la célula) será reconocido por cualquier célula *T* que pase. Las células *T* que actúan así portan la pro-

teína CD8 en su superficie. Estas células *T* CD8 pondrán en marcha una respuesta inmunitaria contra la célula liberando sustancias químicas que la destruyen entera. Porque están programadas para matar las células que exhiben péptidos foráneos, a las *T* CD8 se las llama células *T* asesinas. Esta respuesta constituye la única forma eficaz de evitar la creación de más virus por las células infectadas.

Pero no todos los microorganismos crecen en el compartimiento citosólico. Algunas bacterias, como *Mycobacterium*, responsable de la tuberculosis, se desarrollan en vesículas del interior celular, separadas herméticamente del resto de la célula por una membrana. Las células así infectadas suelen ser los macrófagos, que acorralan las bacterias y crean un hogar natural para tales infecciones. Las bacterias encerradas en las vesículas sintetizan proteínas que se degradan allí mismo en péptidos. Estos se unen a las moléculas del MHC de clase II.

A diferencia de las moléculas de clase I, que deben madurar alrededor de un péptido, las de clase II están constantemente preparadas para la acción en cuanto han sido sintetizadas. Peter Cresswell demostró que, mientras se hallaba en el retículo endoplasmático, una cadena especial de aminoácidos mantenía en jaque la capacidad de unión de las moléculas de MHC de clase II hasta que éstas pasaban a las vesículas. La cadena extra desaparece luego, permitiendo que las moléculas de clase II se engarcen en todo péptido que les salga al paso.

La molécula del MHC de clase II libera entonces el péptido en la superficie de la célula, donde lo reconocerán las células *T* portadoras de la proteína CD4. A diferencia de las células *T* CD8, las *T* CD4 no matan directamente la célula. Antes bien, activan las células que han desplegado el péptido. Por ejemplo, el tipo de células *T* CD4 denominadas células *T* inflamatorias (o Th1) instan al macrófago para que acabe con las *Mycobacteria* en el interior de sus propias vesículas. A la pérdida de esta clase de células *T* CD4 deben los sidosos su sensibilidad extrema a la tuberculosis y otras enfermedades parecidas.

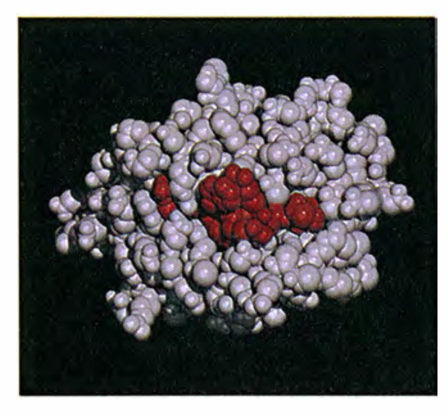
Las células *T* coadyuvantes (o Th2), que también son células *T* CD4, dirigen la actividad de las células *B*. Cuando una proteína se engarza con el receptor de la célula *B*, es introducida en una vesícula, donde se fragmenta en péptidos que se unen a moléculas de la clase II. Estos complejos, liberados en la superficie celular, quedan expuestos al reconocimiento por células *T* coadyuvantes. Ordenan éstas a las células *B* que inicien la síntesis de anticuerpos, activando sólo las células *B* que se han trabado al antígeno. Así pues, hasta la producción de anticuerpo viene controlada, en última instancia, por las moléculas de MHC y las células *T*.

Los genes que codifican las moléculas de MHC son los más variables del ser humano. Puede que esta peculiaridad insólita haya permitido al *Homo sapiens* sobrevivir a tantos agentes patógenos. A diferencia de los genes que codifican el receptor antigénico, que varían de una célula a otra de la misma persona, los genes de MHC son los mismos en todas las células de un individuo, pero difieren de una persona a otra. Cada variante de una molécula de MHC se unirá a péptidos distintos, porque las alteraciones genéticas afectan fundamentalmente a la estructura de la hendidura que alberga el péptido.

La variabilidad genética del complejo principal de histocompatibilidad significa que algunos individuos, por lo menos, tendrán moléculas de MHC que se unan a los péptidos de cualquier patógeno, incluso a medida que evolucione la estructura de las proteínas microbianas. A. V. Hill ha estudiado recientemente un pueblo que ha estado expuesto durante cientos de años a *Plasmodium falciparum*, el parásito que produce la variante mortal del paludismo. Descubrió que el porcentaje de personas cuyas moléculas de MHC se unen con particular intensidad a los péptidos del parásito aumentó durante ese tiempo. Las células *T* pueden reconocer también esa diferencia genética en las moléculas de MHC, lo que explica el rechazo de los trasplantes: las células *T* del huésped toman por extraños los péptidos ligados por una molécula de MHC diferente y, en consecuencia, matan el tejido injertado.

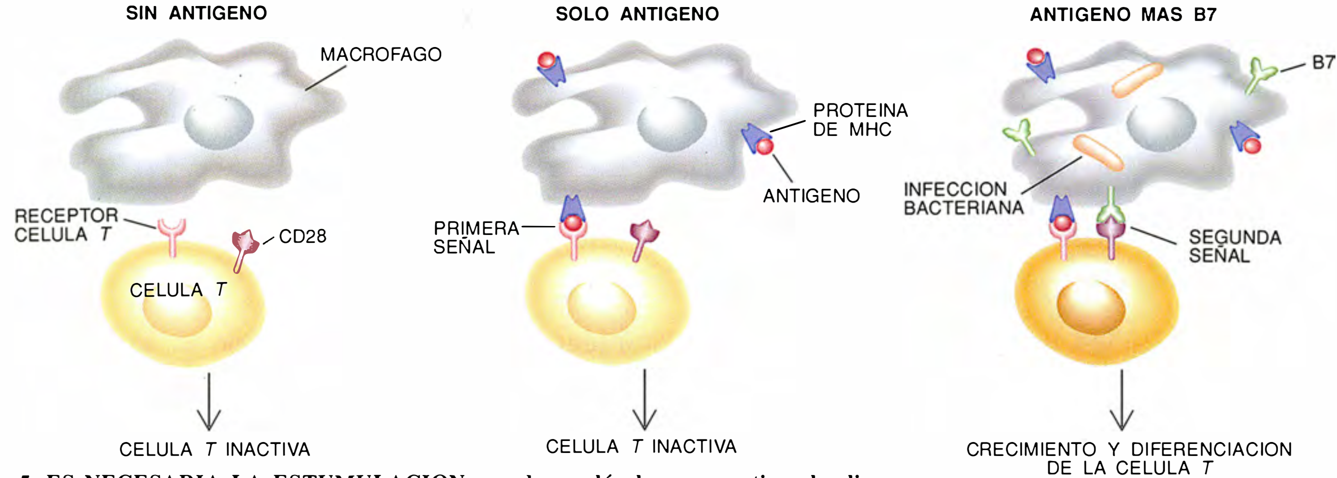
La unión del antígeno al receptor es sólo el comienzo de la respuesta inmunitaria. Para que una célula *B* produzca anticuerpos, o una célula *T* libere sus moléculas asesinas o coadyuvantes, el núcleo debe saber que se ha producido la unión en la superficie celular. Los receptores de los linfocitos están compuestos por varias proteínas que interaccionan enviando un mensaje bioquímico al interior de la célula. Cuando un receptor se une a un antígeno, provoca que otras proteínas de la membrana celular activen las quinasas, enzimas localizadas en el interior. Las quinasas activas agregan grupos fosfato a otras proteínas del interior celular, y modifican su actividad; en última instancia, indican a la célula que madure y se especialice. Las proteínas CD4 y CD8 de las células *T*, así como la proteína CD19 de las células *B*, son ejemplos de proteínas de membrana acopladas a quinasas del interior celular. Otro tipo de molécula que entra en acción es la CD45, enzima que facilita la activación linfocitaria eliminando los fosfatos de ciertas proteínas y, con ello, desactivándolas.

Pero las señales mediadas por quinasas no pueden activar por sí mismas los linfocitos. Deben éstos recibir una segunda señal procedente de otras células del organismo para desarrollarse. Tales mensajes reciben la denominación de señales coestimuladoras. Las células *B* necesitan a las células *T* coadyuvantes no sólo para reconocer el antígeno, sino también para sintetizar una proteína (ligando





4. EL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD, o MHC, sintetiza dos clases de moléculas en las células: las de clase I (*izquierda*) y las de clase II (*derecha*). Las imágenes presentan el punto de vista de un receptor celular *T*. Las moléculas MHC de clase I sólo pueden albergar péptidos pequeños (*rojo*) porque el sitio de unión está cerrado por los extremos. Por el contrario, las moléculas MHC de clase II pueden unirse a péptidos de diferentes longitudes, porque el sitio de unión está abierto en los dos extremos.



5. ES NECESARIA LA ESTUMULACION por dos moléculas para activar los linfocitos. En los diagramas se muestra una célula *T* CD8 y un macrófago. En ausencia de antígenos, la célula *T* está inactiva (*izquierda*). Pero el antígeno, por sí solo, puede inducir la función de la célula *T* (*centro*). Y así no se produce una respuesta a los antígenos del propio organismo; de hecho, esta primera señal desactiva la célula *T*. Si el macrófago está infectado, sintetizará B7, molécula que actúa sobre la proteína de superficie CD28 de la célula *T* (*derecha*). La célula *T* prolifera sólo cuando hay un antígeno y la molécula B7 en la misma célula.

CD40) que se une a la mólecula CD40 de la célula *B*. Las células *T* dependen fundamentalmente de las moléculas B7 como señales coestimuladoras; estas moléculas se expresan en las mismas células que presentan el antígeno. Trabajando en mi laboratorio, Yan Liu demostró que la molécula B7 se expresa cuando el sistema inmunitario innato reconoce la presencia de microorganismos, es decir, normalmente durante las primeras fases de la infección. En efecto, el sistema innato puede preparar al sistema adaptativo para la acción. De esta forma, las señales coestimuladoras pueden ayudar también a la respuesta inmunitaria adaptativa en su discriminación entre microbios infecciosos y tejidos propios. No se activan los linfocitos que se unen a un antígeno si no reciben coestimulación. Por consiguiente, los autoantígenos solos no desencadenarían ninguna respuesta inmunitaria.

En cuanto un linfocito se acopla a un antígeno y recibe coestimulación, se especializa y se activa. (Las versiones activas de los linfocitos suelen denominarse células efectoras, ya que son las que intervienen realmente en la respuesta inmunitaria.) Una vez activada, la célula no necesita la señal coestimuladora. Por tanto, aunque sólo las células que expresan los coestimuladores pueden desencadenar una respuesta inmunitaria, cualquier célula o molécula se convierte en objetivo contra el que son programadas. Esta respuesta es importante porque capacita a las células *B* y *T* para atacar a cualquier célula que haya sido infectada, con independencia de su tipo.

Así pues, ¿qué es lo que falla en los pacientes de agammaglobulinemia, una condición en la que no se sintetizan anticuerpos? La solución es muy reciente. Según parece, durante el desarrollo de las células *B* la reordenación de los genes del receptor está cuidadosamente regulada, en los individuos sanos. Vale decir, el anticuerpo receptor debe fabricarse con toda precisión. El gen V de cada cadena tiene que reordenarse en la secuencia adecuada y el receptor no se termina hasta que todas las reordenaciones se hayan realizado correctamente.

Por consiguiente, para formar receptores correctos, la célula debe determinar el estado de los genes receptores a medida que el desarrollo sigue su curso. El gen V de la cadena pesada se reordena al objeto de que la célula comience por sintetizar la cadena pesada de su receptor. Esta cadena va a la superficie celular. Su presencia en la superficie celular da la señal a la célula *B* para que interrumpa la reordenación de los genes de cadena pesada y empiece la de los genes de cadena ligera. Una quinasa parece emitir este mensaje crucial desde la superficie celular hacia el interior.

En la agammaglobulinemia, se sintetizan las cadenas pesadas, pero no las ligeras. A estos enfermos les falta una quinasa. (Curiosamente la ausencia de otra quinasa emparentada de las células *T* tiene un efecto idéntico sobre el desarrollo de las células *T*.) Parece que el defecto génico descrito por mi padre hace 36 años ha sido identificado por fin, y es probable que pronto comprendamos su alcance.

Los tipos de infección que afectan a las personas con agammaglobulinemia nos han revelado la necesidad de la producción de anticuerpos para la salud. El tratamiento de estos enfermos con una mezcla de inmunoglobulinas de donantes les provee de anticuerpos y les permite una vida casi normal. Pero esta terapia es sólo un arreglo transitorio para una enfermedad genética que, en teoría, ahora se corrige insertando el gen normal en células de médula ósea del paciente.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

SEPARATION OF SELF FROM NON-SELF IN THE COMPLEMENT SYSTEM. John P. Atkinson y Timothy Farries en *Immunology Today*, vol. 8, n.os 7-8, páginas 212-215; julio/agosto 1987.

STRUCTURE OF THE HUMAN CLASS I HISTOCOMPATIBILITY ANTIGEN, HLA-A2. Pamela J. Bjorkman *et al.* en *Nature*, vol. 329, n.º 6139, páginas 506-512; 8-14 de octubre de 1987.

T CELL ANTIGEN RECEPTOR SIGNAL TRANSDUCTION: A TALE OF TAILS AND CYTOPLASMIC PROTEIN-TYROSINE KINASES. Arthur Weiss en *Cell*, vol. 73, n.º 2, páginas 209-212; 23 de abril de 1993.

PHYLOGENETIC DIVERSIFICATION OF IMMUNOGLOBULIN GENES AND THE ANTIBODY REPERTOIRE. Gary W. Litman *et al.* en *Molecular Biology and Evolution*, vol. 10, páginas 60-72; enero de 1993.

Phillip Yam

RICHARD E. SMALLEY: *campeón de las buckybolas*

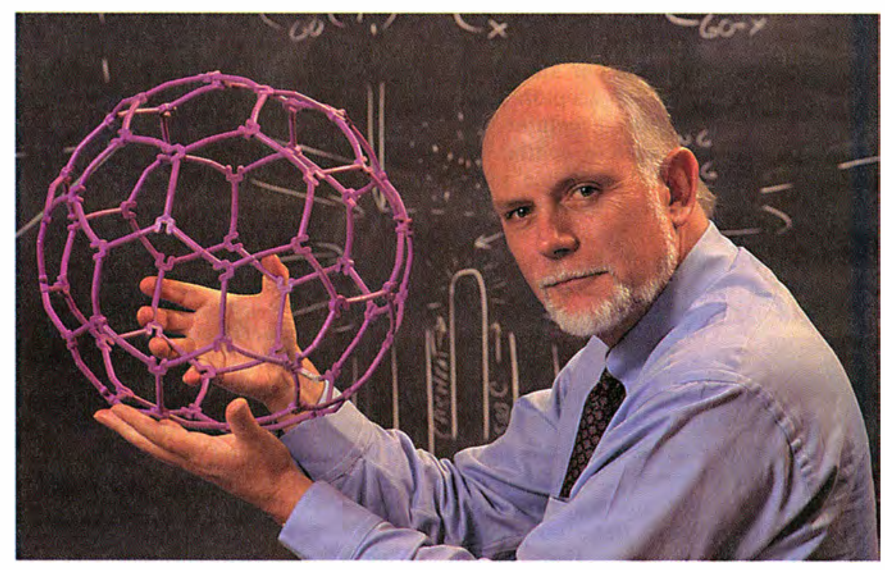
Richard E. Smalley tiene 50 años. Trabaja en la Universidad de Rice. La barba, blanca y fina, y la mesura al hablar le dan un aire grave. La pasión va por dentro. "No soy muy académico que se diga. No me gusta darle vueltas una y otra vez, recrearme en lo ya hecho. Lo mío es competir, estar en el equipo de cabeza."

Y, en efecto, su grupo descubrió y caracterizó el buckminsterfullereno, o, dicho más brevemente, las buckybolas. Estas estructuras, de 60 átomos de carbono y con aspecto de balón de fútbol, constituyen la tercera forma del carbono —el grafito y el diamante son las otras dos—. Se cuenta que, tras varios días de discusiones y experimentos, se pasó en vela una noche hasta que, con papel y cinta, halló cómo ensamblar, de manera tan estable, 60 átomos de cárbono. El nombre le viene a la molécula, y a sus afines con distintas cantidades de carbono, de la propia configuración que recuerda las cúpulas geodésicas de R. Buckminster Fuller.

Smalley me pide que mire por un microscopio. Quiere que vea haces de una variante de la buckybola, el buckytubo. Su diámetro viene a ser de un nanómetro. Lo que observo me parece un montón de minas de lápiz inmersas en un afloramiento de rocas sedimentarias. Si se pudiera hacer que creciesen hasta longitudes macroscópicas, serían las fibras más resistentes y finas que existiesen.

Nadie preguntaría entonces: "Pero ¿sirven para algo los fullerenos?" La cuestión se suscita con no poca frecuencia, especialmente desde que Wolfgang Krätschmer, del Instituto Max Planck de Física Nuclear de Heidelberg, y Donald R. Hufmann y sus colaboradores, de la Universidad de Arizona, expusieran en 1990 la técnica del arco de carbono. Con este método es fácil obtener buckybolas en cantidades apreciables y factible la investigación de sus propiedades.

Su trabajo pionero abrío el camino a la investigación de los fullerenos. Podemos conseguir que los fullerenos sean conductores, semiconductores e incluso superconductores a la temperatura pasablemente alta de 40 kelvin. Se ha dicho que podrían elaborarse con ellos substratos microelectrónicos, lubricantes y excipientes.



El descubridor de los fullerenos, Richard E. Smalley, sostiene una maqueta del carbono 60, la buckybola. Espera que cuando pasen los años "anden por ahí dando mucha guerra."

En agosto apareció un artículo, firmado por Craig R. Hill y colaboradores, de la Universidad de Emory, según el cual el carbono 60 podría hasta inhibir el sida. Con que detuviese la calvicie...

A pesar de toda la investigación habida (van unos 1400 artículos publicados hasta la fecha), hasta dentro de unos años no saldrán aplicaciones comerciales. El problema es el precio: un gramo de carbono 60 purificado cuesta más de 100.000 pesetas. "Para que un material arraigue en el mercado ha de ser, o excepcionalmente importante, una medicina, por ejemplo, o suficientemente barato", dice.

En junio aparecieron en el semanario inglés *Nature* sendos artículos, firmado uno por de Sumio Iijima y Toshiba Ichihashi, de la compañia NEC, y el otro por el equipo de Donald S. Bethune, del centro de investigación de IBM en Almadén, donde se describía la producción de hornadas de nanotubos de carbono de pared única. Este logro, que apunta a la posibilidad de una nanoingeniería del carbono, ha interesado vivamente a Smalley. Su grupo venía intentando el crecimiento de fibras continuas. Tropezaban con la carencia de buckytubos perfectos que sirvieran de semillas. El hallazgo de junio podría proporcionarles lo que les faltaba. Comenta que "se trata de algo muy importante, más de lo que allí se cuenta".

Mantiene cada mañana una reunión con los miembros de su laboratorio. Les pide siempre a los estudiantes que justifiquen la manera en que quieren resolver un problema. Si le parece que no van a llegar a ninguna parte, detiene inmediatamente sus proyectos. El ardor y la entrega de su grupo le dan al laboratorio el aire de un vestuario —en estos momentos todos son varones—. Según Smalley, los de fuera los describen "como una pandilla de tíos que se zurran a toallazo limpio". Se ríe: "Me parece una exageración".

Recibió muy pronto lecciones de resolución de problemas e ingeniería

en su barrio de clase media-alta de Kansas City. "Yo era un niño tranquilo. Me pasaba la mayor parte del tiempo en el sótano de casa, trabajando en el taller de mi padre". Allí logró su primera hazaña: mantener al perro alejado de las rosas del jardín. Dispuso las cosas de manera que cuando se acercase a ellas se dispararan unos fuegos artificiales.

No sacó buenas notas hasta su primer año de bachillerato. "No me lucí en los estudios hasta que di química". Su tía enseñaba química orgánica. "La admiraba de verdad." A su ejemplo se debe que nunca haya entendido "por qué hay tantos que creen que una mujer no puede ser tan buena científicamente como un hombre".

Sus años de bachillerato coincidieron con el principio de la carrera espacial. "Era la época del Sputnik", recuerda. "Estaba convencido de que los ingenieros se dedicaban a conducir trenes." Pero tras escuchar una conferencia dada por uno de ellos, científico además, sufrió una conversión. "A mis amigos y a mí, colegiales de mollera cerrada, se nos encendieron las luces. Ser ingeniero o científico: en aquellos días, nada había más romántico. Suya era la acción."

Smalley cree que tardó mucho años en adquirir las dotes que debe reunir todo científico que se precie. Siguiendo la recomendación de su tía, se fue al Hope College, en Holland (Michigan). Pero tras la muerte de su profesor predilecto y la jubilación del jefe del departamento de química orgánica se cambió a la Universidad de Michigan en Ann Harbor. Una historia con una mujer en Hope —autodestructiva, dice— le robó la concentración, y en Michigan sólo consiguió un expediente mediocre.

Harto de las tareas académicas, entró a trabajar en la Shell Chemical de New Jersey. Le concedieron, por el valor industrial de su trabajo, una prórroga militar que le salvó del Vietnam. "De lo que fabricábamos, sólo pudo parecerles importante el polipropileno, que servía para hacer sacos terreros". Se casó y tuvo un hijo, lo que garantizó que no sería llamado a filas.

En la Shell empezó a madurar como científico. Podía acceder al laboratorio sin apenas restricciones. Aprendió así los métodos analíticos de la química. "Me dije, mira tú, pues es verdad que puedo hacer esto. Por primera vez le saqué gusto de verdad a la ciencia."

En 1969 se fue de la Shell para doctorarse en Princeton. Ya era manifiesta su inclinación por la ciencia de los agregados y la ingeniería nanométrica. "En esa época yo quería ser químico cuántico. No pensaba en otra cosa que en poder sentarme ante un ordenador, darle unos elementos, decirle dónde había que ponerlos y ver qué molécula salía de todo ello". Entró en un grupo dirigido por Elliot R. Bernstein, contratado ahora por la Universidad de Colorado. "Hacían allí unos experimentos que me parecían de lo más misterioso. Tenía que meterme en eso: debía de ser algo tremendo." Bajo la tutela de Bernstein se especializó en espectroscopía de la materia condensada.

Defendida la tesis, se marchó a la Universidad de Chicago, para trabajar con Donald H. Levy. Allí conoció a Lennard Wharton. Con ambos, fue pionero de una las técnicas más poderosas de la química física: la espectroscopía de chorros supersónicos con haz láser, técnica que posibilitó el aislamiento e investigación de los agregados en fase gaseosa. El láser vaporiza una porción pequeña de la muestra, que se enfría en helio e inyecta en una cámara de vacío. El chorro de agregados se expande supersónicamente; así, se congelan casi hasta el cero absoluto y quedan estabilizados para su estudio con el espectrógrafo de masas.

"Lo mío es competir," dice Smalley, "estar en el equipo de cabeza."

Este instrumento sería crucial en el descubrimiento del buckminster fullereno. En 1985, Smalley, Robert F. Curl, de la Universidad de Rice, y Harold W. Kroto, de la Universidad de Sussex, junto con los doctorandos Jim Heath y Sean O'Brien, pusieron carbono en el aparato de vaporización por láser. Tan sólo dos semanas más tarde, tras numerosos experimentos, prolongados debates y mucha comida mexicana, descubrieron y definieron el carbono 60. Lo hubieran logrado antes de haberles gustado el fútbol.

"Robert y yo a veces nos hemos quedado sorprendidos al oírle a Harry (Kroto) contar cómo pasaron las cosas," dice Smalley, "y a él le ha pasado lo mismo escuchándonos a nosotros." Kroto recuerda que mencionó a Buckminster Fuller y que describió una "cúpula estrellada", juguete en forma de balón de fútbol pintado con estrellitas que tenía en su casa de Inglaterra. Smalley no se acuerda bien de cuándo saltó el nombre de Fuller, pero la controversia le ha llegado a perturbar tanto que Heath volvió al laboratorio el año pasado para que se aclarasen los hechos a partir de recuerdos y anotaciones.

Ninguno de los dos habría dado con las buckybolas solo, y ambos están de acuerdo en que la fortuna desempeñó un papel esencial en el descubrimiento. Aunque recuerden los hechos de manera un poco diferente, parece que quieren dejar las cosas como están. "Este asunto es una bobada", zanja Smalley. "La pura verdad es que el carbono lleva millones de años formando esa estructura. No hace falta nada del otro mundo. No hay más que vaporizarlo". Unos investigadores de la Exxon habían visto antes las buckybolas, ocultas entre otros agregados de carbono, pero no cayeron en la cuenta de la importancia de su hallazgo. "No es que uno de nosotros fuera Albert Einstein y concibiese el icosaedro (alias caprichoso del balón de fútbol) por vez primera en la historia de la humanidad."

Smalley ha ido recibiendo premios y distinciones al mismo ritmo casi que la investigación sobre los fullerenos crecía. ¿Acabarán dándole el premio Nobel de química o de física? "A menudo me hablan de eso", reconoce. "No lo sé. Pero si me lo dieran, pudiera muy bien ocurrir que tuviera un efecto negativo en mi vida." Pasa mucho tiempo hablando de los fullerenos (habrá dado unas 150 conferencias en los seis últimos meses). "Pero el premio congracia a las instituciones consigo mismas, y mi madre se pondría muy contenta".

No le mueve el dinero. Se siente un poco estúpido por no haber patentado el método de síntesis de los fullerenos, aunque no parece que lo lamente demasiado. "Puede que haya mucho dinero en juego, pero quien se sumerge en la investigación básica no lo hace para volverse rico."

"Por encima de todo, querría tener más tiempo. Me sobra dinero para comprarme un rancho, un yate, un avión, para dar la vuelta al mundo, pero no quiero hacer nada de eso. Mis chicos me interesan más." Se refiere a los fullerenos y a sus otros descubrimientos. "Mi mayor ambición es que dentro de equis años algunos de ellos anden por ahí dando mucha, mucha guerra."

Ciencia y sociedad

Cultura contra cultura

¿Matemática o física?

A lo largo de este siglo, ha sido más frecuente que los físicos siguieran a los matemáticos que a la inversa. Albert Einstein cimentó su teoría de la relatividad en la geometría no euclídea ideada por Bernhard Riemann cincuenta largos años antes, y los inventores de la teoría cuántica recurrieron a la teoría de grupos, aún más antigua, de Evariste Galois. Pero el sentido del flujo de ideas se ha invertido: los avances habidos en física —en especial la teoría de cuerdas— han sido fuente de inspiración de no pocos trabajos de matemática pura. La nueva tendencia ha sido bien recibida por algunos matemáticos; otros, en cambio, temen que su disciplina corra el peligro de perder su propia identidad si adopta el estilo, más conjetural, característico de la física, que nunca ha tenido por norte la obtención de demostraciones matemáticas rigurosas.

Un artículo reciente del *Bulletin of the American Mathematical Society* ha aireado esa inquietud. "¿Es peligrosa la matemática conjetural?", se preguntan Arthur Jaffe, de la Universidad de Harvard, y Frank S. Quinn, del Instituto Politécnico de Virginia. "La interacción que estamos viviendo entre física y matemática suscita la cuestión con cierto vigor. Las normas tradicionales de la matemática se oponen al ejercicio de la conjetura, que es, en cambio, el fundamento mismo de la física teórica."

Algunos matemáticos aplauden la queja de Jaffe y Quinn; otros la deploran, e incluso ponen en tela de juicio la decisión del *Bulletin* de publicarla. Richard S. Palais, de la Universidad Brandeis, opina que las cuestiones suscitadas por Jaffe y Quinn son demasiado importantes para barrerlas debajo de la alfombra.

En su artículo, de título "Matemática teórica: Hacia una síntesis cultural de la matemática y la física teórica", Jaffe y Quinn reconocen que el primer paso que tanto físicos como matemáticos dan es la formulación de una conjetura. Pero el progreso matemático requiere que las conjeturas hechas se demuestren mediante un conjunto de deducciones lógicas rigurosas, o que se las refute con un contraejemplo. Las demostraciones desempeñan, en matemáticas, el papel que los experimentos tienen en física, y la historia ha mostrado cuál de los dos métodos es más fiable. Después de todo, ¿qué teoría física dura en los libros de texto lo que, sea por caso, el teorema de Pitágoras?

La historia ha mostrado también cuáles son los peligros de adoptar un estilo demasiado conjetural. A principios de siglo, nos recuerdan Jaffe y Quinn, la llamada escuela italiana de geometría algebraica "se vino abajo tras un decenio de brillantes lucubraciones" cuando quedó de manifiesto que sus hipótesis fundamentales no habían sido debidamente demostradas. Las siguientes generaciones de matemáticos, que no podían estar seguras de que los fundamentos de tal especialidad fuesen sólidos, la rehuyeron.

Jaffe y Quinn temen que la creciente influencia ejercida por la teoría de supercuerdas sobre las matemáticas pueda hacer que la historia se repita. La teoría de supercuerdas, nacida a principios de los años ochenta, sostiene que todas las partículas y fuerzas de la naturaleza —la gravedad, el electromagnetismo, las fuerzas nucleares— proceden de la agitación de bucles infinitesimales de energía que reciben el nombre de supercuerdas. No hay pruebas empíricas que respalden la teoría. Edward Witten, del Instituto de Estudios Avanzados de Princeton, teórico preeminente de las supercuerdas, ha afirmado que casi con toda certeza el progreso en este campo se logrará sólo a medida que se saquen a luz las "ideas geométricas centrales" de la teoría.

En su búsqueda, Witten se ha aventurado más y más profundamente en las matemáticas. A partir de sus indagaciones en la teoría cuántica de campos, ha propuesto conjeturas en teoría de nudos y en topología que han promovido toda una nueva área de actividad matemática. No obstante, a Jaffe le preocupa que la comunidad matemática pueda estar haciendo llegar a los matemáticos jóvenes un mensaje dañino: que es más importante pergeñar ideas conjeturales que entregarse a "la pesada tarea de las demostraciones."

Quinn y él recomiendan un conjunto de "prescripciones" que minimicen los daños producidos cuando "las matemáticas se levantan sobre razonamientos intuitivos, carentes de demostración." Su primera y más importante recomendación es que el trabajo conjetural se diferencie claramente de las demostraciones rigurosas. "Los comités editoriales y los evaluadores de artículos han de imponer esta distinción, y", afirman, "habría que enseñar a los estudiantes a apreciarla." Aducen también que en el reparto de méritos debe asignarse una "porción mayor al trabajo riguroso que confiera validez" a conjeturas matemáticas previas.

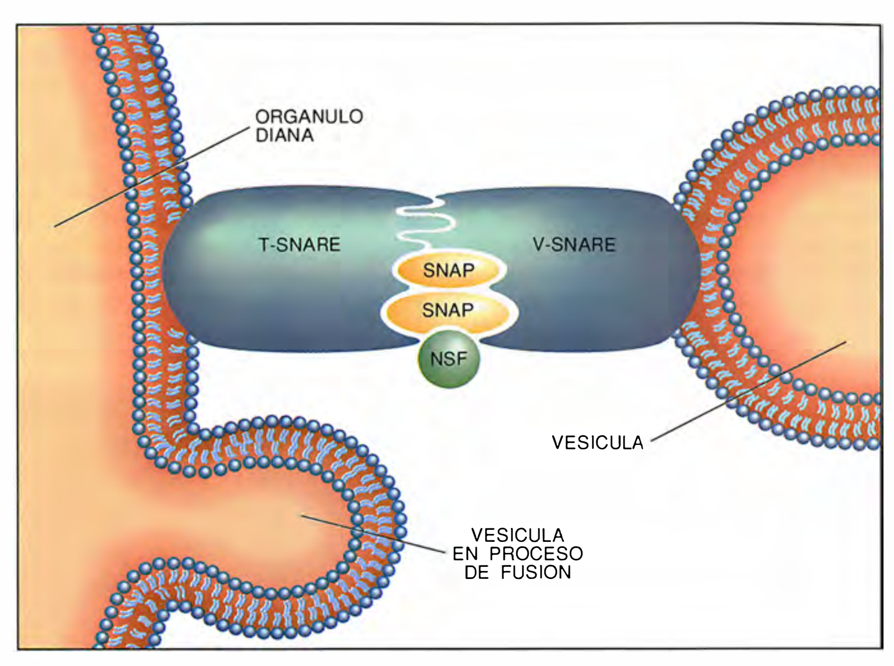
Jaffe y Quinn han soliviantado a matemáticos prominentes. A William P. Thurston, de la Universidad de California en Berkeley, por ejemplo. Jaffe y Quinn le acusan de haber dado, hace diez años, una demostración insuficiente de una importante conjetura topológica. Por ello, lamentan, "una idea muy profunda, avalada por indicios preciosos pero insuficientes," se convirtió "de fuente de inspiración en barrera en medio del camino." Thurston replica que él ha demostrado un caso particular de la conjetura, y que "existe una enorme serie de indicios de que la conjetura es válida en general."

Thurston sostiene que, en realidad, la distinción entre matemática conjetural y matemática rigurosa no está tan claramente delimitada como Jaffe y Quinn dan a entender. "La idea de que las matemáticas se reducen a un conjunto de demostraciones formales es, en sí misma, muy endeble", afirma. "En la práctica, los matemáticos demuestran teoremas en un contexto social. En mi opinión, es más probable que sean erróneas las matemáticas sumamente formalizadas" que las intuitivas.

Isadore M. Singer, matemático del Instituto de Tecnología de Massachusetts, cree que los matemáticos distinguen entre conjeturas y demostraciones rigurosas mucho mejor de lo que Jaffe y Quinn sugieren. Tampoco le parece que esté fundado su temor de que se les haga de menos a quienes demuestran conjeturas que otros enunciaron sin prueba; señala que una conjetura topológica enunciada por Witten ha sido recientemente demostrada por un joven matemático ruso llamado Maxim Kontsevich, y "ahora Kontsevich es famoso", dice Singer.

Witten, por su parte, opina que ni Jaffe ni Quinn valoran como es debido la potencia y profundidad de la teoría de supercuerdas. "Su descripción de la naturaleza y lugar de la teoría de cuerdas es muy corta de miras", comenta. "Y no se esfuerzan en transmitir la importancia que las ideas de la física tienen en las matemáticas."

Jaffe y Quinn no están solos. Richard M. Schoen, del Instituto de Estudios Avanzados, conviene con ellos en que la incertidumbre sobre si un determinado teorema está realmente demostrado puede hacer que un "campo quede baldío". Stephen Smale, de Berkeley, califica a Jaffe y a Quinn de "valerosos" por su defensa de un rigor que parece pasado de moda, pero no está de acuerdo con ellos en la necesidad de establecer reglas concretas que afinen la criba de calidad. "Lo importante no es tener un montón de reglas", señala Smale, "sino que se sea más consciente de que el problema existe." (*John Horgan*.)



La fusión de las vesículas con los orgánulos intracelulares está mediada por combinaciones específicas de proteínas SNARE, SNAP Y SNF.

Citoplasma

Fusión de mebranas

Muchas proteínas esenciales de las células de los organismos superiores se transportan de un orgánulo a otro dentro de pequeños sacos membranosos. Cuando llegan a su punto de destino, estas vesículas se funden con la membrana que allí encuentran, fenómeno al que se da el nombre de fusión. El crecimiento, la secreción y otros procesos vitales dependen de este complejo fenómeno.

Las etapas de ese transporte se han ido conociendo muy despacio. No se sabe aún cómo reconocen las vesículas su punto de destino, ni de qué manera se incorporan a otra membrana. Pero las cosas están cambiando. James E. Rothman, Thomas Söllner y sus colaboradores, del Instituto Oncológico Memorial Sloan-Kettering, han identificado proteínas celulares que al parecer controlan los mecanismos de fusión en todas las células o complejos celulares eucariotas, desde las levaduras hasta el hombre.

Esas proteínas participan en los procesos espontáneos de fusión y en los sometidos a regulación, mediante liberación de neurotransmisores de las células del cerebro, por ejemplo. "Hemos encontrado, pues, algo que une campos diferentes", comenta Rothman. "Cuestiones de la biología celular y de la neurobiología aparentemente diferentes no han resultado ser sino una y la misma cuestión." Lo que por su parte es también una fusión más que notable.

En estos últimos años los investigadores del Sloan-Kettering han establecido que ciertas proteínas citoplásmicas —la proteína de fusión sensible a la *N*-etilmaleimida (NSF) y las proteínas solubles de enganche a la NSF (SNAP)— son esenciales para la fusión de membranas en el interior de las células de mamíferos. Muy pronto pudo comprobarse que las proteínas SNAP eran idénticas a las que en las levaduras realizaban una función similar y que ya había identificado Randy W. Schekman.

Esos descubrimientos constituyeron una buena noticia, en el sentido de que mostraban que todos los eucariotas utilizan NSF y SNAP. Al mismo tiempo, comenta Rothman, creaban "cierta paradoja" , porque lo mismo NSF que SNAP son componentes genéricos del mecanismo de fusión intracelular. "Y, sin embargo, la especificidad de esas fusiones debe ser extraordinaria", añade. El hecho de que las vesículas no se fundan al azar con membranas equivocadas "sugiere la existencia de algún tipo de mecanismo de guía hacia su destino". Rothman y su equipo emprendieron la busca de nuevas moléculas que estuviesen relacionadas con la fusión de las membranas.

Trabajando con extractos de neuronas, han aislado cuatro proteínas de membrana que actúan como puntos de unión de SNAP durante la fusión, las denominadas SNARE. Estas, junto con SNAP y NSF, forman una partícula que se supone que permite que las vesículas se fundan con su objetivo predeterminado.

Rothman y su equipo creyeron en un comienzo que eran los primeros en aislar las SNARE. Mas, para sorpresa suya, Paul Tempst, químico del Sloan-Kettering, les ayudó a demostrar que las cuatro SNARE ya habían sido identificadas como componentes de las sinapsis entre neuronas. Aunque las uniones de esas proteínas eran desconocidas, el neurobiólogo Richard Scheller, de la Universidad de Stanford, había encontrado una de ellas en las vesículas que contienen los neurotransmisores y otras dos en la membrana que envuelve la neurona. (La ubicación de la cuarta no ha podido determinarse todavía con precisión.) Proteínas semejantes también se han encontrado en orgánulos de levaduras.

Para Rothman y Söllner, la localización de las SNARE sugería un modelo que una los mecanismos de direccionamiento y de fusión. Las proteínas pueden ser de dos tipos: SNARE-v (situadas en las vesículas) y SNARE-t (instaladas en las membranas de destino). "Una idea atractiva", dice Rothman, "es la de que cada vesícula lleve una proteína SNARE-v particular que se empareje con otra SNARE-t que se encuentre sólo en la membrana de destino determinado". En presencia de NSF y de SNAP, las interacciones entre las SNARE-v y SNARE-t correctas pueden estabilizar la asociación de las vesículas con sus puntos de destino finales durante un período lo sufi-

cientemente prolongado para que comience la fusión.

Puesto que los mismos componentes de la maquinaria de fusión están presentes en todo el reino eucariota y en los procesos de fusión, sujetos o no a regulación, parece bastante probable que se trate de un mecanismo universal. "Esta es una de las áreas dentro del campo de las membranas en que los avances conseguidos hasta la fecha eran bastante limitados", señala Rothman. Las células pueden regular algunos tipos de fusión de vesículas mediante modificación de las SNARE o de otros componentes del complejo de fusión. Scheller ha señalado que la proteína SNARE-t al que se ha aplicado el nombre de sintaxina se asocia firmemente a los canales de calcio en las membranas de las células nerviosas; cosa conocida es el hecho de que los flujos de calcio disparan la fusión de las vesículas de neurotransmisores.

Scheckman ha acogido con buenos ojos la nueva hipótesis que considera "muy atractiva". Admite que el laberinto de la fusión de vesículas sigue sin resolverse. "Estamos cerca de ello", añade, pero los científicos no han determinado aún qué componen-

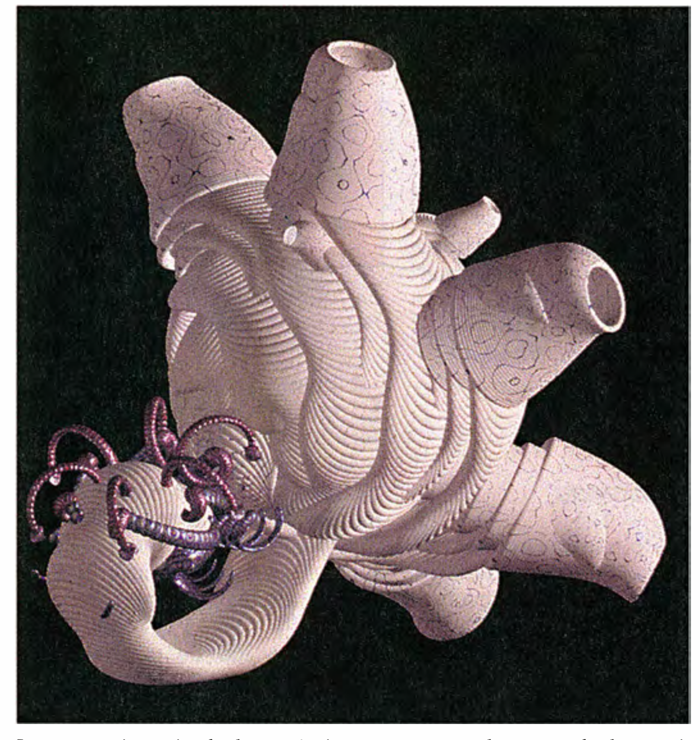
Evolución creadora

El arte, como cualquier otra actividad cultural, evoluciona. Esta proposición, que para la mayoría de los artistas constituye una verdad de perogrullo, para un puñado vanguardista es, sin embargo, la descripción de una técnica. Este grupúsculo ha forjado con principios de la biología evolutiva y métodos gráficos por ordenador un nuevo medio para la expresión creativa: la evolución virtual.

William Latham ha elaborado un soporte lógico donde mutan "genomas" tridimensionales. De cada generación selecciona y reproduce las que mejor se "adapten"... a la estética.

Karl Sims descubre sus obras de arte gracias a un programa automutante que dibuja al dictado de un genoma hecho de ecuaciones y transformaciones. "Desarrollas rápidamente ecuaciones que no podrías concebir", confiesa. Pero el procedimiento es tan sencillo que los visitantes de un museo pueden con él ejercitar su buen gusto en exhibiciones interactivas.

Las redes neuronales le añaden comportamiento colectivo a un ecosistema de pinceles inteligentes que gobierna el algoritmo genético de Michael Tolson. (*W. Wayt Gibbs*)





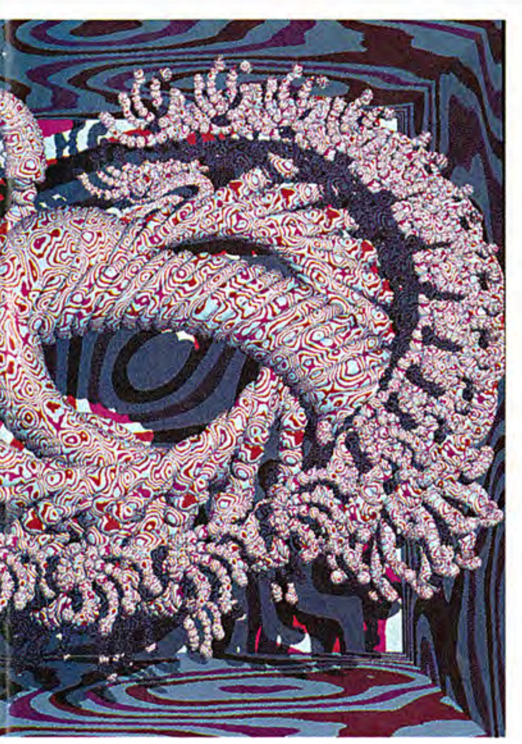
La supervivencia de los más interesantes es ley cuando los artistas juegan a ser dioses. A partir de objetos sencillos, William Latham, un artista británico, crea la pseudoorgánica "Forma Blanca" (arriba, a la izquierda) *tras miríadas de generaciones de mutaciones producidas por ordenador. Sus obras tienen un comportamiento*





Gracias a un supercomputador y un soporte lógico de evolución de imágenes instalados por Karl Sims en el Centro Pompidou de París, los visitantes contemplan el arte de Sims (izquierda) *o crean cooperati-*

te del complejo de fusión es el que hace que las membranas se junten. Podría tratarse de alguna de las moléculas ya identificadas, pero también podría ser "una entidad distinta que actuara sólo después de la formación del complejo de fusión, o tras el abandono de la escena por NSF y SNAP. Siguen siendo, pues, muchas las cuestiones que aguardan la respuesta oportuna". (*John Rennie.*)



característico y reaccionan ante los estímulos que les presenta su entorno; es el caso de la camaleónica "Mutación en la Habitación Roja", que aparece a la derecha.



vamente, por interacción con lo exhibido, sus propias obras (derecha). *Sims es artista contratado por Thinking Machines.*

Materia extraña

Reacciones en cadena

Ningún científico serio cree que una colisión atómica pueda conducir a un apocalipsis final, pero quieren estar muy, muy seguros de que nunca sucederá algo así. Desde los albores de la era nuclear ha habido muchas reuniones de investigadores, normalmente a puerta cerrada, para discutir si había alguna posibilidad de que tal o cual experimento desencadenase una hecatombe. Los físicos rara vez abordan este problema en público. Pero "es algo que de verdad preocupa", observa Henry J. Crawford, de la Universidad de California en Berkeley.

Subal Das Gupta y Gary D. Westfall se han explayado en *Physics Today* sobre el más sorprendente de estos debates. La historia se remonta treinta años atrás, cuando el Laboratorio Lawrence de Berkeley proyectaba la construcción de un acelerador de partículas, el Bevalac. Por aquel entonces, dos teóricos, el premio Nobel Tsung Dao Lee y Gian-Carlo Wick, plantearon la posibilidad de que condiciones extremas de energía y densidad creasen una nueva fase de materia nuclear densa y estable. En caso de que esta sustancia, conocida como materia de Lee-Wick, existiese y pudiera ser producida, se temía que succionase rápidamente todos los átomos a su alrededor, es decir, que se tragara el laboratorio, California y el planeta entero.

Se pensó que cabía dentro de lo posible, en principio, que el Bevalac hiciese materia de Lee-Wick. Bajo ninguna circunstancia se quería que la prueba de la máquina lo fuese de que los teóricos tenían razón. "Nos tomamos el problema muy en serio", comenta Westfall, adscrito al Bevalac. "Constituimos un comité de altos vuelos para asegurarnos de que no podía pasar nada de eso en absoluto".

El comité, del que formó parte Miklos Gyulassy, se reunió varias veces. Concluyó que era imposible que el Bevalac produjese un desastre nuclear. Se aducía que la naturaleza ya había realizado el experimento determinante: la Tierra, la Luna y todos los cuerpos celestes son bombardeados sin cesar por un número extraordinario de partículas de alta energía provenientes de las estrellas; algunas de ellas chocan con átomos terrestres y crean condiciones parecidas a las que estaban al alcance del Bevalac o que incluso las superaban. Pero el planeta existe, y tras miles de millones de años de bombardeo por incontables partículas de alta energía, la Luna no ha sido destruida.

En los años setenta, el funcionamiento del Bevalac y de otros aceleradores confirmó que la materia de Lee-Wick no existe. Puede explicarse esta feliz circunstancia. Cuando un núcleo atómico choca con otro y se comprime a un volumen de aproximadamente una cuarta parte de su valor normal, se expande en una milmillonésima de billonésima de segundo. Lo que ocurre, pues, es simplemente que cuando la materia nuclear se comprime deja de ser estable.

Pero, ¿y si se comprime hasta densidades extremas? Dos núcleos que chocasen a energías algo superiores a las que llegan los trituradores de átomos modernos se transformarían en materia extraña. Los protones y los neutrones de un átomo están formados por quarks, y cuando los quarks chocan a alta energía se puede producir una partícula más pesada: el quark extraño. Están de acuerdo los teóricos en que ciertas combinaciones de partículas de ese tipo serían estables.

La materia extraña crecería por acreción de átomos ordinarios. Pero no hay que preocuparse. Se piensa que las gotitas que pudieran formarse no tendrían más que unos millones de partículas extrañas: poseerían una cantidad bastante grande de carga positiva que, finalmente, haría que se rompiesen. "La idea, en esencia, es que, en el equilibrio, el producto presenta una carga neta positiva y, por tanto, acabaría con sus propias reacciones", dice Crawford.

Pero, ¿por qué están tan seguros los teóricos de que un acelerador no generará nunca un voraz agregado de materia extraña? La cuestión se planteó en serio por vez primera en 1983, durante el diseño del Colisionador Relativista de Iones Pesados. Este acelerador, actualmente en construcción en el Laboratorio Nacional de Brookhaven, será el triturador de átomos pesados más potente del mundo, y es muy probable que genere materia extraña. Piet Hut, del Instituto de Estudios Avanzados de Princeton, disipó todo temor mediante un argumento del mismo tipo que el de sus predecesores. Hut demostró que innumerables partículas cósmicas de las que chocan con los átomos de la Tierra y la Luna crean condiciones mucho más extremas que las que el colisionador de iones del Brookhaven generará. Se han hecho cálculos similares a los de Hut "para todos los aceleradores que se han construido hasta ahora", aclara Crawford, y gracias a ello se sabe que no se va a "andar por territorios peligrosos". (*Russell Ruthen.*)

De cerca

Fotos y texto: Satoshi Kuribayashi

De vuelta a casa

No hay naturalista, a lo largo de la historia, a quien no le haya llamado la atención este o aquel aspecto del comportamiento de las abejas. William Harvey, descubridor de la circulación de la sangre y autor de un famoso libro sobre la generación de los animales, decía de ellas que se reproducían en mayo, cuando el "rocío de la miel manaba abundante". Y apelaba a un instinto ínsito en su naturaleza para construir los nidos de la misma forma, una y otra vez. Karl von Frisch, tres siglos más tarde, nos descubre la enorme diversidad de cubículos, no sólo entre especies distintas, sino en el seno de una misma.

Pero no pretendo dar una lección de historia natural, sino limitarme a contraponer el desenvolvimiento de la abeja del Japón con la importada de Europa. La nativa anida en oquedades de troncos y rocas; para la traída de fuera se han habilitado colmenas artificiales, a fin de evitarle el acoso de sus numerosos enemigos naturales, la avispa sobre todo.

Guiadas por su instinto, las abejas foráneas salen en primavera en busca de nidos de árboles o peñascos rajados. Muy pocas logran apenas sobrevivir al acoso de los depredadores. Las aquí mostradas son ejemplos excepcionales de las que se han salvado. Para la toma fotográfica se colocó la cámara en el interior de la cavidad donde anidan y captar así la entrada y salida de las abejas. Viene una cargada de polen en su vientre; la otra parece dispuesta a relevarla en su tarea.





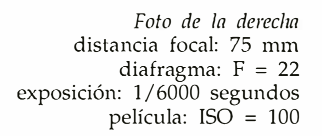
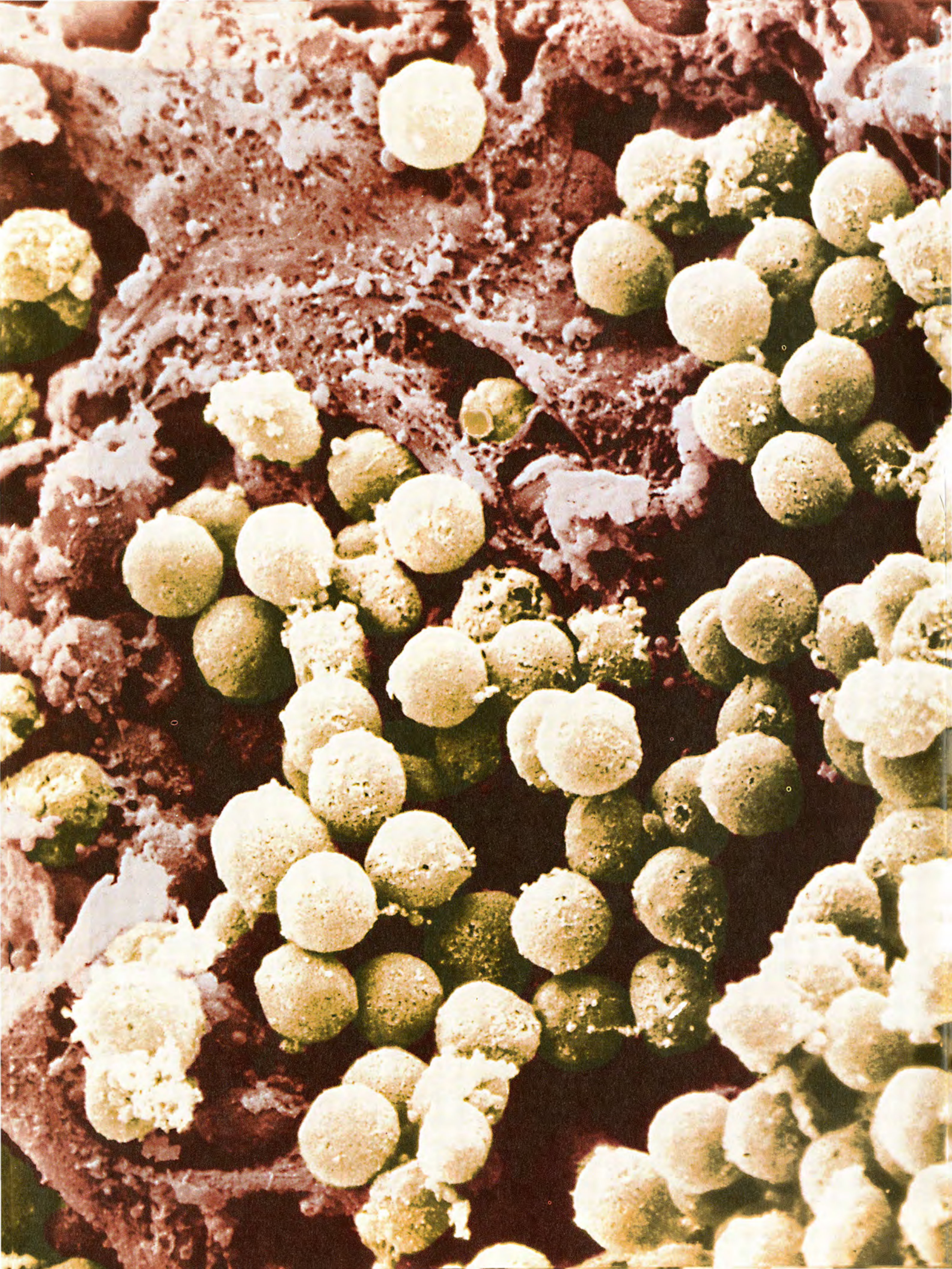


Foto de la derecha
distancia focal: 75 mm
diafragma: F = 22
exposición: 1/6000 segundos
película: ISO = 100





Reconocimiento del propio organismo por el sistema inmunitario

El sistema inmunitario ha desarrollado refinados procesos que le permiten destruir los elementos extraños que invaden el cuerpo, sin atacar a éste

Philippa Marrack y John W. Kappler

Los organismos disponen de diversos mecanismos para distinguirse unos de otros y de todo lo demás. Hay plantas que se visten con una cubierta que les protege de invasores foráneos y define sus límites externos. Los genes de cruzamiento de las levaduras determinan proteínas que evitan el cruce de células semejantes. Las esponjas tienen un grupo de genes con cuyos productos detectan y repelen las colonias foráneas.

El cuerpo humano ha desarrollado uno de los más elaborados mecanismos de diferenciación entre los invasores y el propio cuerpo. Las células del sistema inmunitario —linfocitos, macrófagos y otras— han de aprender a tolerar cada tejido, cada célula, cada proteína incluso, del organismo sin dejar de repeler por ello a los agresores externos.

Sólo en los diez últimos años se ha podido averiguar qué impide a los linfocitos —células *T* y células *B*— atacar a su huésped natural. Los linfocitos inmaduros que responden ante elementos del propio cuerpo representan una amenaza. El cuerpo intenta deshacerse de ellos. Si una célula inmunitaria reacciona ante un producto del propio organismo mientras se está formando en el timo o en la médula ósea, suele ser destruida o, al menos, inactivada. El linfocito maduro sufrirá el mismo destino si responde a algún elemento de uno mismo sin recibir un segundo mensaje químico.

A pesar de estas salvaguardias, algunos linfocitos que reaccionan contra "lo propio" (es decir, contra el cuerpo de uno mismo) escapan a la inactivación o a la destrucción, y pueden causar alguna enfermedad autoinmunitaria.

1. LAS CELULAS *T* se desarrollan en el timo, pero si una de ellas reacciona con una proteína procedente del propio organismo morirá antes de su maduración; así se eliminan muchas células *T* autoreactivas.

Los vertebrados superiores detectan y destruyen a los invasores de muy diversas maneras. Algunas, bastante inespecíficas, se basan en la existencia de grupos de organismos infecciosos que fabrican sustancias que los primeros no producen en grandes cantidades. Los mamíferos detectan la presencia de bacterias invasoras porque éstas sintetizan péptidos que comienzan por un aminoácido desacostumbrado, la formilmetionina, que los mamíferos producen sólo en pequeñas cantidades. Las concentraciones elevadas de péptidos con formilmetionina atraen a los neutrófilos (una clase de leucocitos); éstos consumen las bacterias productoras de los péptidos en cuestión. Análogamente, los mamíferos detectan algunos virus porque producen cantidades mucho mayores de ARN bicatenario que los mamíferos. En cuanto abunda la concentración de ARN bicatenario, las células producen interferones, proteínas que a su vez estimulan una serie de reacciones gracias a las cuales el anfitrión resiste nuevas infecciones víricas.

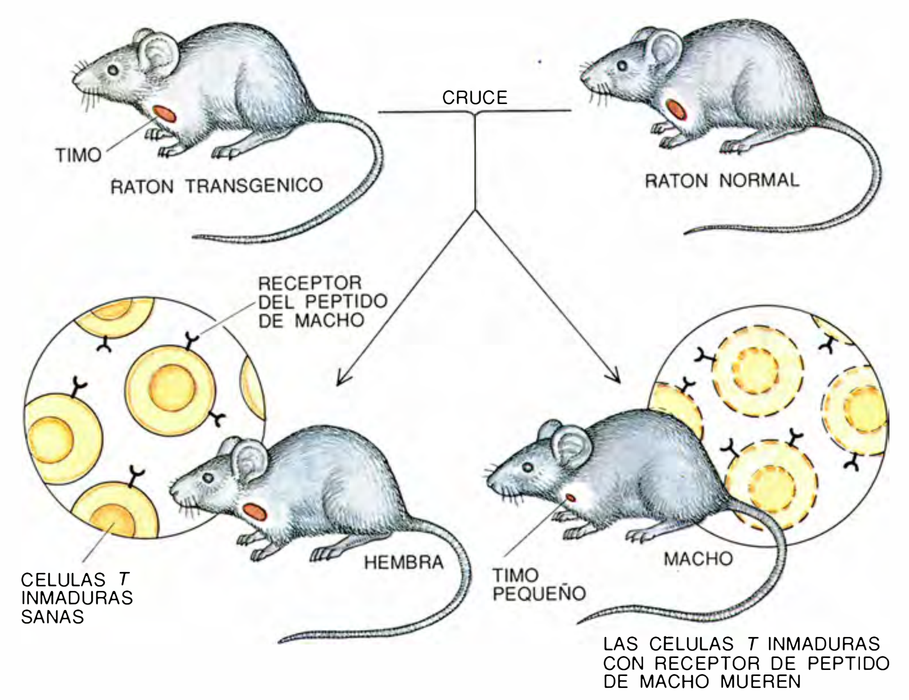
Aunque estas respuestas inespecíficas a las moléculas sintetizadas por bacterias y virus son parte crucial del sistema inmunitario, los vertebrados necesitan también mecanismos que identifiquen invasores específicos. El sistema inmunitario tiene que reconocer productos extraños cuya estructura química apenas si difiere de la de sus propias moléculas.

El sistema inmunitario ha desarrollado a lo largo de la evolución tres métodos de reconocimiento de sustancias químicas ajenas, o antígenos. Estos mecanismos se basan en los tres tipos de proteínas receptoras que se encuentran en los linfocitos. El primer método requiere la intervención de las células *B* dotadas de inmunoglobulinas; el segundo, de las células *T* que tienen la proteína receptora alfa-beta; y el tercero, de las células *T* con la proteína gamma-delta.

En la superfice de cada linfocito se asientan muchos receptores, que se engarzarán, en circunstancias específicas, en los antígenos. Cada receptor consta de dos cadenas polipeptídicas diferentes: las inmunoglobulinas están formadas por dos cadenas ligeras y otras dos pesadas; la proteína alfa-beta está constituida por una cadena alfa y otra beta; la proteína gamma-delta lo está por una cadena gamma y otra delta. Las secuencias de las cadenas varían de una célula a otra; así, las cadenas alfa y beta de una determinada célula *T* diferirán, a buen seguro, de las de otra célula *T*. Los receptores de cierta célula *T*, por tanto, se engarzarán probablemente en un grupo de moléculas distinto de las que se unan a otras células *T*. Un ser humano posee nada menos que un billón de células *T*; cuenta, pues, con muchas moléculas alfa-beta diferentes con las que reconocer objetos foráneos.

Cuando se consideran la cifra ingente de receptores alfa-beta de las células *T*, las diversas moléculas de inmunoglobulina de células *B* y los numerosos receptores gamma-delta de las células *T*, no puede por menos que maravillarnos que ningún linfocito reconozca los productos del organismo

PHILIPPA MARRACK y JOHN W. KAPPLER han elaborado nuevas técnicas para el estudio de la tolerancia de las células del sistema inmunitario. Ambos son, desde 1966, investigadores del Centro Judío de Inmunología y Medicina Respiratoria de Denver.



2. DESTRUCCION DE LAS CELULAS *T* INMADURAS cuando sus receptores se engarzan en péptidos. Salió a la luz en experimentos de ingeniería genética realizados con ratones. Se les preparó para alojar células *T* cuyos receptores reconocieran un péptido que sólo sintetizan los ratones macho. En las hembras las células *T* se desarrollaron normalmente. Los machos carecían de ellas porque las células *T* jóvenes, unidas al péptido, habían muerto.

donde reside. Este fenómeno ha mantenido vivo el interés de los científicos, quienes han formulado hipótesis tras hipótesis para explicar de qué modo el sistema inmunitario aprende a tolerar las células del propio organismo.

A tenor de una de las primeras, les estaba simplemente vedado a los animales fabricar receptores linfocíticos que reaccionasen con el propio cuerpo. El ser humano, según esa hipótesis, carecería de los genes imprescindibles para sintetizar receptores alfa-beta que reaccionaran con las proteínas humanas. Tal explicación se desechó hace muchos años. Hoy consta que, al estar la composición y estructura de los receptores determinadas en cierto modo por el azar, cabe la probabilidad de que algunos puedan trabarse con moléculas "propias".

La aleatoriedad aparece de dos formas, al menos. En una de ellas, los receptores se construyen mediante combinaciones fortuitas de segmentos génicos especializados. Las cadenas alfa y beta de las células *T*, por ejemplo, se crean al azar por la mezcla aleatoria de los segmentos V-alfa, J-alfa, V-beta, D-beta y J-beta. En la otra, segmentos cortos de ADN aleatorios intervienen en la conformación de los genes que determinan el receptor alfa-beta. Por consiguiente, el organismo no tiene un control absoluto sobre la entera secuencia aminoacídica de los receptores.

El control debe ejercerse de otra manera y en un momento distinto. Ray D. Owen puso a prueba esta hipótesis en 1945, cuando estudiaba la herencia de los tipos sanguíneos en el ganado vacuno. Vio que dos terneros que compartieran una misma placenta tendrían muy probablemente el mismo tipo sanguíneo. Esta correlación seguía dándose aun cuando procedieran de padres distintos. Llegó a la conclusión de que la correlación entre los tipos sanguíneos era una consecuencia del intercambio de linfocitos y de otras células sanguíneas en el útero. Propuso, además, que tal intercambio precoz evitaba que un ternero rechazase el tejido sanguíneo del otro, ni a la inversa. Más tarde, Sir Peter B. Medawar, Rupert E. Billingham y Leslie Brent demostraron que, si las células de la sangre se transferían de un ratón adulto a otro recién nacido, no emparentado con él, el neonato aceptaba un injerto de piel del adulto en un momento posterior de su vida. Por tanto, la introducción de las células sanguíneas en el instante del nacimiento determinaba que el individuo aceptase no sólo sangre, sino también piel.

Y lo que es aún más importante, este descubrimiento y el de Owen condujeron a la misma conclusión general: el sistema inmunitario no nace con todas las instrucciones necesarias para reconocer a los productos del organismo propio, sino que aprende quién es uno mismo conforme progresa en su desarrollo.

Joshua Lederberg esbozó una primera explicación sobre el mecanismo de aprendizaje de la tolerancia ante lo propio. En 1959 sugirió que los linfocitos inmaduros quizá no reaccionasen frente a los antígenos de la misma manera que lo hacen los maduros. Por lo general, si algo se une a la inmunoglobulina de una célula *B* madura, el linfocito se transforma en una célula secretora de anticuerpos, y, si una molécula se enlaza con los receptores de una célula *T* madura, el linfocito se convierte en una célula secretora de citocinas o en una célula asesina. Lederberg postuló que, cuando un antígeno se une al receptor de una célula inmadura, la célula, en vez de tornarse activa, muere.

La teoría de la deleción, ese nombre recibe hoy la hipótesis de Lederberg, ofrece un mecanismo de eliminación de los linfocitos que reaccionan con los productos del sujeto. De acuerdo con él, las célula *T* y *B* se producen sin cesar durante la vida del individuo, si bien la generación de células *T* disminuye después de la adolescencia; en todo caso, sea cual sea el momento en que aparezcan, las células *T* y *B* se desarrollan siempre en un medio constituido por sustancias que produce el propio organismo. Las células inmaduras cuyos receptores reconozcan, sigue Lederberg, los productos del cuerpo serán destruidas; por consiguiente, sólo los linfocitos que no reaccionen contra el sujeto llegarán a la madurez. Los linfocitos inmaduros también perecerán si se unen a un antígeno extraño, pero la respuesta inmunitaria se debe a los linfocitos que han madurado antes de la infección.

Algún tiempo después de que se propusiera la teoría de la deleción clonal, se publicaron otras dos explicaciones plausibles de la tolerancia del sistema inmunitario ante lo propio. Para una, el linfocito en proceso de desarrollo quedaba inactivo o en anergia permanente —pero no moría— si sus receptores participaban en alguna unión. La otra hipótesis establecía que las células supresoras (una clase de linfocitos) mantenían a raya las células *B* y *T* autorreactivas.

Durante muchos años, los científicos se esforzaron por acotar las tres hipótesis. Cierto es que los linfocitos son expertos en percibir el tejido extraño; el paciente rechaza en seguida el injerto de piel procedente de otra persona con la que no tiene relación de parentesco, en tanto que aceptará

bien su propia piel trasplantada de una zona corporal a otra. De igual modo, en las placas de cultivo los linfocitos no se activan ante la presencia de otras células de su propio organismo, y en cambio reaccionan violentamente ante linfocitos o células de otro individuo. Con todo, el problema fundamental seguía en pie: a propósito de los linfocitos potencialmente reactivos, ¿deja de responder el sistema inmunitario ante los productos de uno mismo porque no los hay, porque son inactivos o porque están sujetos a represión por parte de otras células?

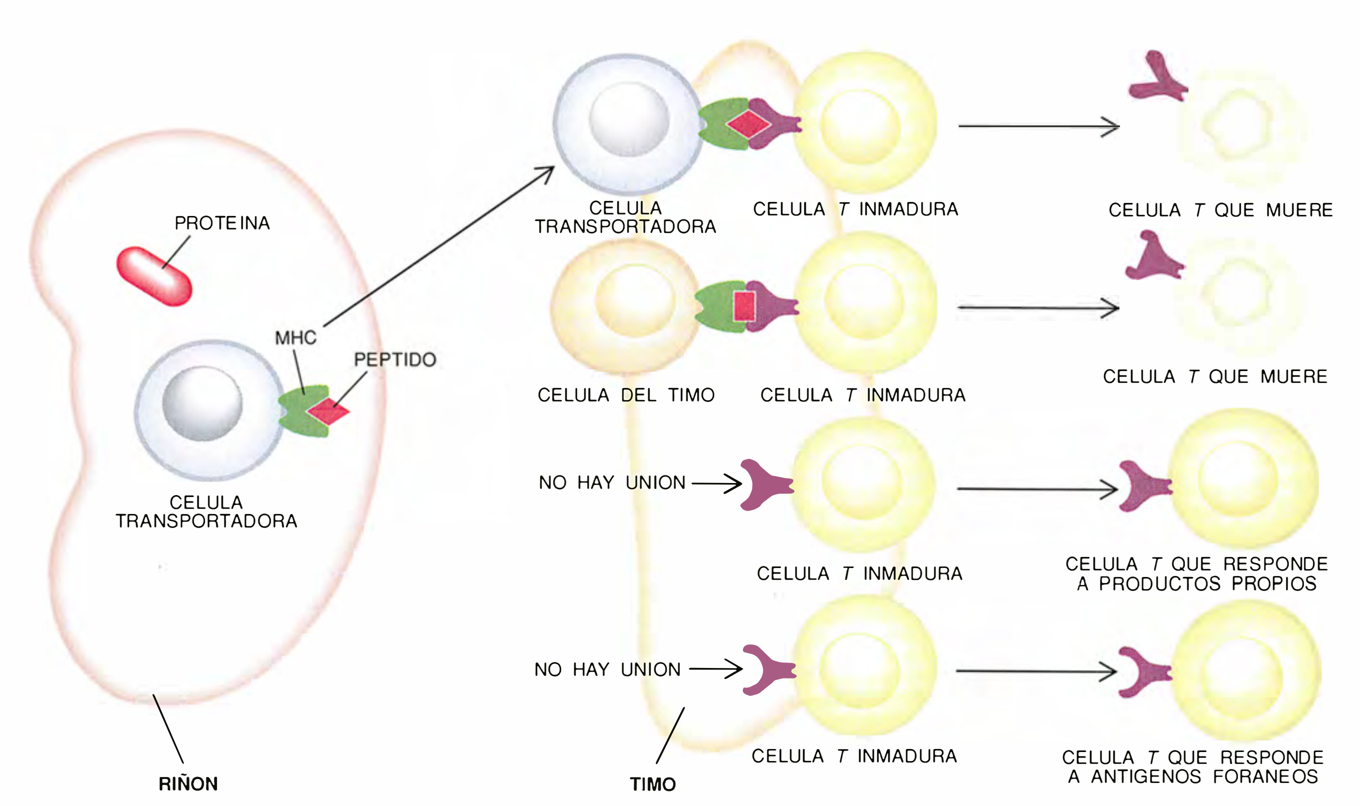
Para dirimir la cuestión se pensó en idear métodos que permitieran identificar los linfocitos que reconociesen determinados antígenos aunque no respondieran dividiéndose. El desarrollo de estas técnicas fue una tarea desalentadora. Si las células *T* y *B* no habían estado expuestas a un antígeno específico, sólo una pequeña fracción de los linfocitos poseía la capacidad potencial de reaccionar ante ese antígeno. La "frecuencia" de células reaccionantes, como dicen los inmunólogos, es de alrededor de una en un millón. Con una tasa tan baja parece imposible distinguir los escasos linfocitos que reconocen a los productos del propio organismo, entre el innúmero de los incapaces.

Se han desarrollado dos herramientas experimentales que salvan la dificultad. La primera recurre a un tipo especial de antígenos, los superantígenos, y la segunda emplea animales sometidos a manipulación genética, en particular ratones transgénicos.

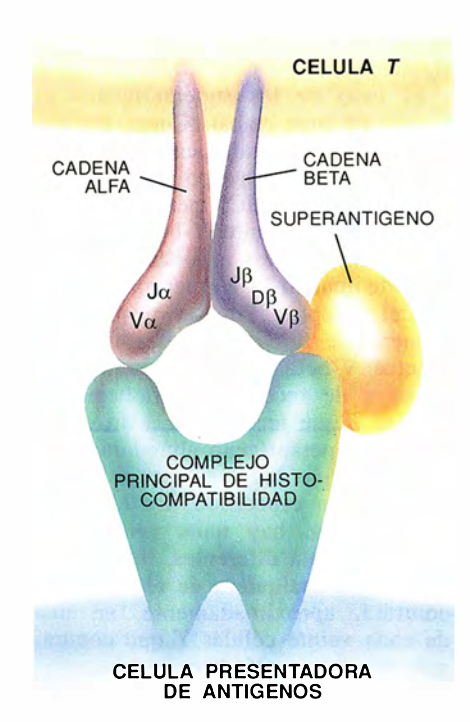
El que un superantígeno, o un antígeno, se una a un linfocito dependerá de la composición y estructura del receptor. El receptor alfa-beta, por ejemplo, es resultado de combinación, aleatoria en cierta medida, de segmentos V-alfa y V-beta; por su configuración está preparado para reconocer péptidos foráneos, es decir, antígenos procedentes de la degradación de proteínas de los organismos invasores. El receptor, sin embargo, se trabará sólo a un péptido foráneo si éste se halla ya engarzado a una proteína del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), unas moléculas especializadas que se encuentran en la superficie de las células ordinarias. Hasta donde se sabe, todos los segmentos variables del receptor alfa-beta desempeñan algún papel en su unión con las proteínas del MHC y el péptido foráneo atrapado por éstas. Un antígeno específico será reconocido por una célula *T* sólo si ésta tiene un receptor con la combinación exacta de segmentos variables.

El caso de los superantígenos es harina de otro costal. Como los antígenos, los superantígenos se engarzan también en un tipo particular de molécula de MHC, pero luego se unen a un segmento V-beta específico de un receptor alfa-beta, sin que importe mucho la estructura del resto del receptor. Por ser pequeño el número de tipos diferentes de segmentos V-beta, en comparación con la cifra de receptores alfa-beta, las células *T* que reconozcan a un determinado superantígeno abundarán mucho más que las que reconozcan a un antígeno específico. En el ratón, por ejemplo, hay unos veinte segmentos V-beta diferentes, lo que significa que cualquiera de ellos se encontrará, aproximadamente, en una de cada veinte células *T* que contengan receptores alfa-beta.

Al existir tantas células *T* que responden a un superantígeno específico, se observará con más facilidad la reacción. Para ello hay que obtener en primer lugar un anticuerpo que pueda unirse a un segmento V-beta al que se engarce algún superantígeno. El anticuerpo se marca con una molécula que emita fluorescencia cuando se la ilumine con luz ultravioleta. El anticuerpo fluo-



3. MUERTE DE LAS CELULAS *T* JOVENES que se unen a proteínas del propio organismo; así se evita que el sistema inmunitario ataque lo propio. Las células *T* quedan expuestas a la mayoría de los productos de uno mismo durante su desarrollo en el timo. Algunas proteínas propias se sintetizan en el timo, mientras que otras son llevadas hasta allí por células viajeras desde otros lugares del cuerpo, el riñón, por ejemplo. Las células *T* jóvenes cuyos receptores se unen a productos del propio organismo mueren. Como algunos productos de éste nunca llegan al timo, habrá células autorreactivas que alcancen la madurez.



4. LOS SUPERANTIGENOS se unen a una sola zona del receptor de una célula *T*, en este caso la V-beta. Antes de que el superantígeno se enganche al receptor, debe haberse prendido de una proteína del complejo principal de histocompatibilidad sobre la superfice de una célula.

rescente se unirá a las células *T* que responden al superantígeno; las células se identificarán por medio del microscopio o de un seleccionador de células activado por fluorescencia.

Para contrastar esta técnica, se empezó por usar un superantígeno producido por el virus del tumor mamario del ratón. Los ratones se infectan a través de la leche materna. El virus invade los linfocitos fabricando un superantígeno que los estimula. El virus del tumor mamario del ratón, lo mismo que el del sida, pertenece a los retrovirus, cuyos genes, aunque de ARN, se reproducen haciendo copias en ADN de su ARN. El ADN retrovírico se inserta en el ADN de las células infectadas, que origina entonces ARN vírico y proteínas, elementos que se ensamblan para constituir nuevos virus infecciosos.

Cuando los retrovirus infectan espermatozoides u óvulos, se integran en el ADN de la descendencia y dejan de ser un organismo infeccioso. De hecho, la gran mayoría de los ratones han introducido en su ADN virus de tumor mamario. Estos integrantes víricos generan entonces proteínas que son, para todos los efectos, productos del propio organismo; las proteínas víricas se sintetizan sin cesar a lo largo de toda la vida del animal como si fueran propias.

Con nuestros colegas del Centro Nacional Judío de Inmunología y Medicina Respiratoria de Denver, recurrimos a los superantígenos producidos por estos integrantes víricos para comprobar cómo respondía el sistema inmunitario a los productos del propio organismo, puesto que, al menos por lo que se refiere al ratón, las proteínas originadas por el ADN vírico integrado son productos propios. En 1988, empezamos —también otros equipos— a examinar los efectos del superantígeno producido por MTV-7, una cepa de virus de tumor mamario que se ha incorporado en el ADN de ciertos ratones. Este superantígeno reacciona con segmentos V-beta de los receptores de células *T* de ratón; en concreto, se une a los segmentos V-beta 6, V-beta 7, V-beta 8.1 y V-beta 9. Junto con Uwe Staerz, nos centramos en los efectos del superantígeno del MTV-7 sobre el V-beta 8.1. Vimos que, en los ratones en cuyo ADN no está presente el del MTV-7, había hasta un 8 por ciento de las células *T* con el segmento V-beta 8.1 que formara parte de sus receptores. Por otro lado, los ratones cuyo ADN incluye el MTV-7 no poseían ninguna célula *T* madura que contuviese el V-beta 8.1. Al mismo tiempo, un grupo de investigadores suizos —entre ellos H. Robson MacDonald, Rolf M. Zinkernagel y Hans Hengartner— dieron a conocer que los ratones cuyo ADN tenía MTV-7 carecían de células portadoras del segmento V-beta 6. Más recientemente, Edward Palmer y su equipo del Centro Nacional Judío han obtenido resultados semejantes relativos al V-beta 9, y nosotros descubrimos lo mismo para el V-beta 7.

Todos estos experimentos demostraron que el superantígeno producido por MTV-7, e integrado, lleva a la desaparición de las células *T* que pueden reaccionar con el superantígeno. Por tanto, en este caso, las células *T* que reconocen los productos propios no son ni inactivadas ni suprimidas por otras células. Lisa y llanamente, no hay células *T*: mueren en alguna etapa de su desarrollo.

Las células *T* comienzan siendo células precursoras. Durante la etapa fetal del desarrollo embrionario, los precursores se originan en el saco vitelino o en el hígado; en los animales jóvenes o adultos, en cambio, se generan en la médula ósea. Estas células emigran al timo, donde fabrican los genes que contienen las instrucciones para la síntesis de cadenas alfa, cadenas beta y otras proteínas relacionadas con los receptores. Poco después, a medida que los receptores alfa-beta van apareciendo en pequeñas cantidades en la superficie de las células, los precursores se convierten en timocitos inmaduros. Estas células pasan entonces por una oscura etapa de su desarrollo, llamada de selección positiva. En ella, los timocitos inmaduros añaden a su superficie un número creciente de receptores alfa-beta.

Sin embargo, según descubrimos, un timocito inmaduro que reconozca al superantígeno producido por el MTV-7 integrado morirá en el timo. Experimentos diversos y en distintos animales han venido mostrando que los superantígenos causan la muerte de los timocitos inmaduros a mitad de camino de su desarrollo.

Aunque estos resultados respaldaban la teoría de la deleción clonal, los inmunólogos se vieron forzados a considerar la posibilidad de que los superantígenos, que poseen tantas propiedades especiales, no afectaran a las células *T* de la misma manera que los antígenos normales. Harald von Boehmer, Michael Steinmetz y sus colaboradores de la Universidad de Basilea y de Hoffmann-La Roche abordaron el problema de la tolerancia a uno mismo con otro enfoque. Emplearon ratones transgénicos, que se producen por inyección de ADN en óvulos de ratón fecundados. Este ADN se incorpora en el ADN del embrión y se transmite a la descendencia.

El equipo de von Boehmer consiguió así ratones en los que la mayoría de las células *T* tenían el mismo receptor alfa-beta. ¿Cómo lo logró? Sépase que, a medida que el precursor de una célula *T* de ratón ordinario se desarrolla, produce ADN que determina un receptor alfa-beta. Habrá piezas del ADN determinante del receptor en el código genético de todas las células del ratón, pero sólo se reorganizarán y formarán genes funcionales en las células *T* que se están desarrollando. Von Boehmer aisló el ADN correspondiente al gen de un receptor alfa-beta. Inyectó entonces óvulos de ratón con el ADN reorganizado. A medida que se desarrollaban los ratones, el ADN reorganizado prevaleció sobre los genes aún no reorganizados de receptores. De ahí que la mayoría de las células *T* de los ratones transgénicos portasen el receptor creado por los genes inyectados.

Von Boehmer decidió producir un receptor que se engarzase en un antígeno que cumpliese dos condiciones: que sólo estuviese presente en los ratones macho y que le acompañara la proteína D^b del complejo MHC. En los ratones que sintetizan D^b su grupo había descubierto, de acuerdo

con lo esperado, una clara disparidad entre hembras y machos. En los ratones hembra, muchas células *T* presentaban en la superficie el receptor introducido; pero en los machos faltaban casi por completo las células portadoras del receptor, que habían sido destruidas en una etapa temprana de su desarrollo en el timo.

Estos hallazgos demuestran que Lederberg acertó cuando propuso la deleción clonal. Los linfocitos inmaduros pasan por una etapa durante la cual las uniones a sus receptores les llevan a la muerte. Las células que reaccionan con "lo propio" son asesinadas antes de haber tenido la oportunidad de proliferar y dañar el cuerpo. El sistema inmunitario recurre, pues, a la deleción clonal para establecer la tolerancia ante el propio organismo.

Por desgracia, la teoría de la deleción clonal no resuelve el problema de cómo el sistema inmunitario aprende a tolerar los productos que el timo o no fabrica, o lo hace en cantidades mínimas. Esto se refiere no sólo a las proteínas que están hasta cierto punto "secuestradas", como las que se sintetizan en el cerebro o el ojo, sino también a las que sólo se sintetizan en ciertos tejidos especializados.

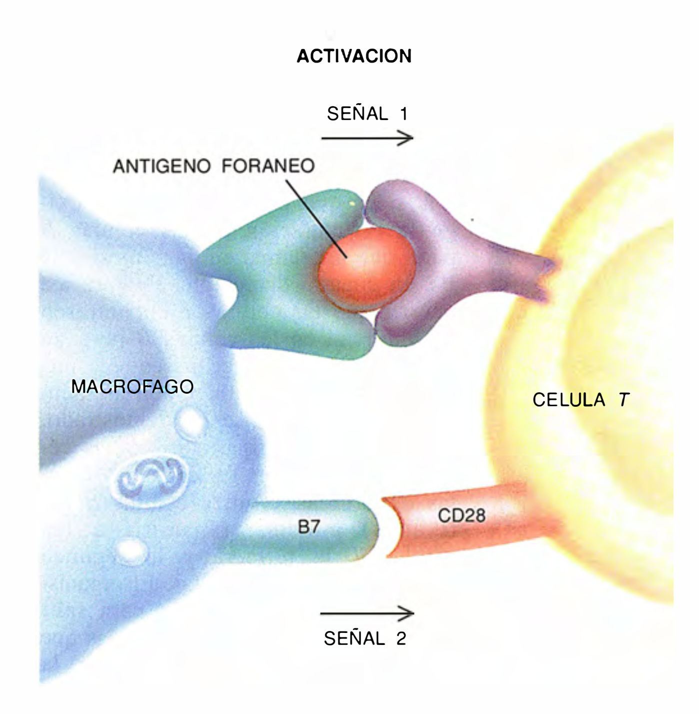
Muchos de estos insólitos autoantígenos son transportados hasta el timo. Los monocitos y las células *B* pueden captar una proteína en una parte del cuerpo y llevarla a otro lugar, al timo en concreto. Esta suerte de procesos explican muy bien cómo el sistema inmunitario aprende a tolerar buena parte de los productos del cuerpo que no se generan en el timo.

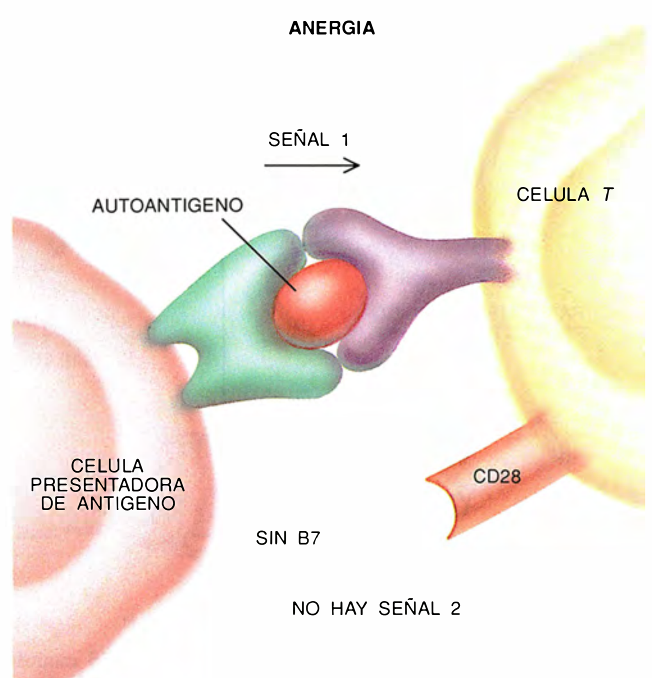
Este esquema, apresurémonos a decirlo, no se aplica en todos los casos. No explica, por ejemplo, de qué forma aprenden las células *T* a tolerar los péptidos que se engarzan en las proteínas del MHC de clase I. Estas se unen sólo a péptidos derivados de proteínas sintetizadas en el interior de la misma célula. Los monocitos y las células *B* son, por tanto, incapaces de transportar péptidos de otras células hasta el timo, donde las células *T* inmaduras no quedan expuestas ante ciertas proteínas citoplásmicas, y, en consecuencia, no hay manera de que aprendan a tolerarlas. Debe existir, pues, algún otro mecanismo activo que mate, inactive o suprima las células *T* maduras.

Se buscaba un proceso mediante el cual las células *T* maduras adquieren la tolerancia. Varios experimentos han demostrado que las células *T* maduras, cuando se encuentran con productos que pertenecen al propio organismo, pueden destruirse o tornarse inactivas.

El grupo de Jacques F. A. P. Miller llevó a cabo uno de esos experimentos. Escogieron un gen cuyo producto es la K^b, proteína del MHC, Introdujeron el gen en un ratón de tal modo que estuviese controlado por el gen de la insulina. De ahí que el ratón sólo sintetizara K^b en las células que en condiciones normales producen la insulina, es decir, en las células beta del páncreas. Al tratarse de células inmóviles, la K^b no podía abrirse camino hasta el timo; no sorprenderá, pues, que a los timocitos de estos ratones les resultase imposible unirse a la K^b. Las células *T* maduras no podían responder, sin embargo, a no ser que se enfrentasen con la K^b en circunstancias muy especiales. Estos resultados demostraron que las células *T* maduras capaces de reconocer antígenos del propio organismo pueden sobrevivir en los animales, pero se tornan anérgicas. Además, por medio de otros experimentos, el equipo encabezado por Susan Webb demostraría que en determinadas condiciones las células *T* maduras mueren cuando se exponen a un autoantígeno.

No se sabe exactamente a qué se debe que una célula *T* madura muera o quede inactiva. Tal vez las células inactivas sean formas intermedias en el camino hacia la tumba. En cualquier caso, lo que cuenta es que estas células no puedan responder. Se han reunido ya tantos ejemplos de antígenos causantes de la muerte o inactivación de células *T*, que el cuándo y el porqué de la activación de las células *T* del organismo por antígenos invasores no dejan de causar perplejidad. Las célu-





5. EL SISTEMA INMUNITARIO posee un mecanismo de seguridad que evita que una célula *T* madura ataque lo propio. Antes de que una célula *T* intervenga, debe recibir dos señales. Consiste la primera en el engarce del antígeno con el receptor de la célula *T*; la segunda acostumbra ser la secreción y unión de una proteína, la B7, por ejemplo (*izquierda*). Si una célula *T* queda expuesta ante una proteína propia y presentada por una célula no estimuladora, la célula *T* morirá o se inactivará (*derecha*).

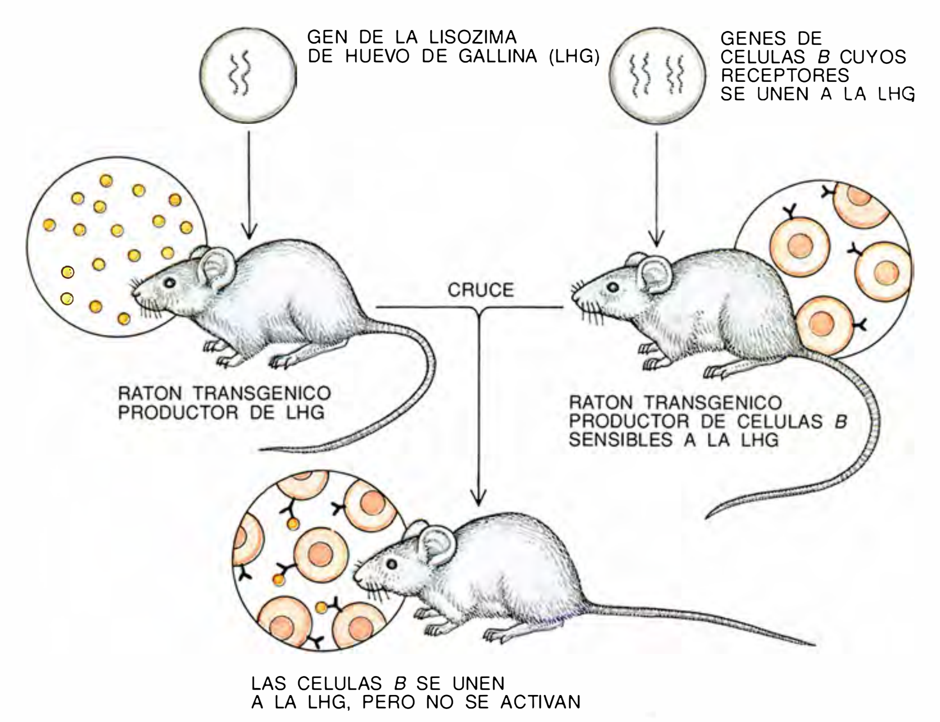
las *T* con receptores alfa-beta parecen estar diseñadas de tal modo que lo normal es que no se activen cuando sus receptores tomen parte en una unión. El problema, pues, estriba en la manera en que una célula *T* madura decide si se divide, se inactiva o muere cuando sus receptores reaccionan con algo.

Este asunto quedó resuelto en parte mediante un experimento clásico, realizado hará unos 30 años por David W. Dresser. Se sabía ya que el sistema inmunitario responde ante agregados de proteínas foráneas o ante proteínas mezcladas con un adyuvante —bacterias muertas suspendidas en aceite mineral, por ejemplo—. Dresser vio, sin embargo, que el sistema inmunitario deja de responder ante proteínas foráneas solubles. En efecto, una vez que el sistema inmunitario ha estado expuesto a una proteína foránea soluble, deja de responder ante cualquier preparación de esa proteína. El sistema aprende a tolerar las proteínas foráneas solubles, al menos en parte, porque elimina las células *T* que pueden reaccionar, como descubrieron en 1971 Jacques M. Chiller, William O. Weigle y Roger Taylor.

Era evidente que las células *T* podían reconocer la forma del antígeno, pero hasta anteayer se ignoraba cómo lo hacían. Los receptores no tienen un medio directo de detectar la forma en que se introdujo la proteína extraña en el organismo. Mientras un péptido esté engarzado en una proteína del MHC, podrá unirse a un receptor alfa-beta, procediera el péptido de una proteína en solución o se introdujera con el adyuvante. Algo más que el receptor alfa-beta tiene que informar a la célula *T* sobre la morfología del antígeno.

En 1970 Peter A. Bretscher y Melvin Cohn propusieron una solución del problema. Cinco años después, Kevin J. Lafferty y Alistair J. Cunningham reformularon la idea tal y como hoy se la acepta. En términos inmunológicos, las células *T* necesitan dos señales para que un antígeno las estimule: la primera procede de la unión del receptor alfa-beta, y la segunda, de otra cosa.

La identificación de esta segunda señal ha ocupado a los inmunólogos durante los últimos años. El trabajo del equipo de Ronald H. Schwartz había dado una pista. En 1987, este grupo demostró que los antígenos unidos a las proteínas del MHC no provocaban la división de las células *T* cultivadas si las células que llevaban esas proteínas del MHC se habían preparado de una determinada manera. No sólo dejaban las células *T* de responder, sino que también se mostraron incapaces de dividirse varios días después, cuando se las enfrentaba a antígenos unidos a proteínas del MHC en células vivas, no preparadas. Las células preparadas portadoras de las proteínas del MHC habían inactivado las células *T*.



6. INACTIVACION DE LAS CELULAS *B* JOVENES cuando se unen a algo. Mediante ingeniería genética se consiguió un grupo de ratones que sintetizaban la lisozima del huevo de gallina (LHG). Se creó otro que producía células *B* con receptores que se unen a la LHG. Cruzados, la descendencia sintetizaba LHG y y producía células *B* sensibles a la LHG. Las células *B* de esta cepa no pudieron ser activadas con los reactivos habituales.

Más tarde se comprobó que en el mecanismo de inactivación participa la CD28, una proteína de la superficie de las células *T*. Cuando CD28 se traba con otra proteína conocida como B7 o BB1 —instalada en la superfice de las células *B* y de los macrófagos—, suministra una señal a la célula *T*. Normalmente, una célula *T* se une a un antígeno, a una proteína del MHC y a una B7 a la vez. Por consiguiente, la célula *T* recibe dos señales: una por medio de su receptor y otra por medio de la CD28. Si una célula *T* se enfrenta con un antígeno llevado por una célula que carece de proteína B7 funcional, recibirá la señal del receptor pero no la señal de la CD28: la célula *T* quedará inactivada. Este hallazgo presta un sólido respaldo a la teoría según la cual se requieren dos señales para que las células *T* respondan ante un antígeno. (Importa subrayar, sin embargo, que la señal de la unión CD28-B7 es sólo una más entre muchas señales secundarias posibles.)

Por supuesto, el bloqueo de la señal CD28-B7 que tiene lugar en el laboratorio no es el que acontece en el sistema inmunitario. Se sigue investigando qué células pueden presentar antígenos sobre las proteínas del MHC sin dar la señal de la unión CD28-B7. Quizá sean las células *B*, como han indicado David C. Parker y Polly C. Matzinger. La mayoría de las células *B* llevan muy pocas B7, si es que portan alguna. Se exige la estimulación de las células *B* para que incrementen la síntesis de B7 en cuantía detectable. Pudiera así ocurrir que las células *T* encontrasen un antígeno en las células *B* pero no se activaran porque recibiesen sólo una de las dos señales. Tal hipótesis, aunque verosímil, no se ha demostrado. Es muy probable que sólo ciertas células especializadas (macrófagos, células dendríticas y quizá células *B* activadas) puedan transmitir a las células *T* la primera y la segunda señal, y con ello activarlas. El organismo dispone de varias vías para salir al paso de células *T* autorreactivas que porten un receptor alfa-beta. Si la célula se encuentra todavía desarrollándose en el timo y su receptor se une a un producto propio, quedará aniquilada. Por otro lado, una célula madura cuyo receptor se una a un







7. EL SISTEMA INMUNITARIO APRENDE a tolerar al propio organismo. Estas terneras quintillizas fueron una de las primeras pruebas de ello. Compartieron la misma placenta en el útero de la madre e intercambiaron allí su sangre. Cada una de ellas podía aceptar sin problemas la sangre de las otras.

producto del cuerpo será inactivada o destruida si no recibe un segundo mensaje, como el de la señal CD28-B7. Se sabe menos acerca de la respuesta a los productos propios por parte de las células *B* y *T* con receptores gamma-delta.

El sistema inmunitario controla, al parecer, las células *B* que reaccionan contra lo propio y sus proteínas de inmunoglobulina a la manera en que se encarga de las células *T* autoreactivas y portadoras de receptores alfa-beta. En 1976, los grupos encabezados por Norman R. Klinman y Ellen Vitetta demostraron, por separado, que las células *B* inmaduras en cultivo adquirían tolerancia ante un antígeno con mayor facilidad que las células *B* maduras. Más tarde, el equipo de Sir Gustav J. V. Nossal señalaría que la anergia y la muerte de la célula *B* intervenían en ese fenómeno.

Fenómeno que acaba de demostrarse en ratones transgénicos, no ya en cultivos celulares. En esos experimentos se inyectaron óvulos de ratón fecundados con los genes, reorganizados y maduros, de una determinada inmunoglobulina; los genes pasaban a insertarse en el ADN del ratón. A medida que las células *B* maduraban en los ratones en desarrollo, los genes introducidos provocaban que la mayoría de las células *B* produjeran esa inmunoglobulina en su superficie.

El grupo de Christopher C. Goodnow se adelantó en la aplicación de esta técnica. Crearon dos grupos de animales transgénicos; en uno, los ratones portaban los genes de una inmunoglobulina que se une a la lisozima del huevo de gallina; en el otro, los múridos portaban un gen cuyas instrucciones hacen que las células sinteticen dicha lisozima. Cruzaron los ratones: el ADN de la descendencia contenía ambos tipos de genes. La prole, por tanto, sintetizaba la lisozima del huevo de gallina y la inmunoglobulina que se une a ella. Se observó que sus células *B* estaban inactivadas, con lo que se ratificaban los resultados de las placas de cultivo.

David Nemazee y Kurt Buerki lograron, en un experimento semejante, un ratón transgénico que tenía el gen de una molécula de inmunoglobulina que se une a la proteína D^b del MHC. Algunos de estos ratones transgénicos producían D^b en su médula ósea. En ellos, las células *B* murieron.

¿Por qué se inactivan unas veces las células *B* inmaduras y otras se destruyen cuando entran en contacto con un autoantígeno? Se ha observado que la forma del antígeno determina el destino de las células. Es más probable que un antígeno soluble, como la lisozima del huevo de gallina, inactive células *B* inmaduras que el que se una a ellas. Por contra, lo más probable es que los antígenos que participan en agregados o están vinculados a células, como es el caso de D^b, maten las células *B* inmaduras.

Los mecanismos de tolerancia que afectan a las células *B* son muy semejantes a los de las células *T* inmaduras. Las células *B* inmaduras mueren o se inactivan cuando sus receptores se unen a algo. Está por saber si la tolerancia puede imponérseles a las células *B* maduras, como sucede con las *T* maduras.

En el hombre y en el ratón hay casi tantas células *T* con receptores gamma-delta como células *B* o *T* alfa-beta, pero, aunque su importancia es obvia, se tiene aún una idea bastante incompleta del papel que desenpeñan en el sistema inmunitario. Las células *T* gamma-delta parecen responder a productos que el propio organismo genera cuando, por ejemplo, un tejido sufre una abrasión, se sobrecalienta, queda expuesto a metales peligrosos o le atacan organismos invasores. Da la impresión de que los receptores de dichas células están diseñados para unirse a ciertos componentes de uno mismo. Si esto es cierto, habrá que preguntarse de qué manera se domina a estas células autorreactivas.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ACTIVELY ACQUIRED TOLERANCE OF FOREIGN CELLS. R. E. Billingham, L. Brent y P. B. Medawar en *Nature*, vol. 172, numero 4379, págs. 603-606; 1953.

T CELL TOLERANCE BY CLONAL ELIMINATION IN THE THYMUS. J. W. Kappler, N. Roehm y P. Marrack en *Cell*, vol. 49, n.º 2, páginas 273-280; 24 de abril de 1987.

A CELL CULTURE MODEL FOR *T* LYMPHOCYTE CLONAL ANERGY. R. H. Schwartz en *Science*, vol. 248, págs. 1349-1356; 15 de junio de 1990.

THE NEED FOR CENTRAL AND PERIPHERAL TOLERANCE IN THE *B* CELL REPERTOIRE. C. C. Goodnow, S. Adelsteen y A. Basten en *Science*, vol. 248, págs. 1373-1379; 15 de junio de 1990.

ABLATION OF "TOLERANCE" AND INDUCTION OF DIABETES BY VIRUS INFECTION IN VIRAL ANTIGEN TRANSGENIC MICE. P. S. Ohashi *et al.* en *Cell*, vol. 645, n.º 2, páginas 305-317; 19 de abril de 1991.

Enfermedades infecciosas y sistema inmunitario

Las bacterias, virus y otros patógenos que infectan el cuerpo procuran esconderse en diversos puntos. Compete a los componentes del sistema inmunitario, evolutivamente adaptados, desalojarlos de sus madrigueras

William E. Paul

Las enfermedades infecciosas han constituido, siempre y en el universo mundo, la causa principal de muerte. Malaria, tuberculosis, diarrea infecciosa y muchas más siguen cobrándose un oneroso tributo de sufrimiento y duelo, sobre todo, en los países subdesarrollados. Creyóse durante cierto tiempo que las enfermedades infecciosas estaban bajo control, al menos en el mundo industrializado. Sin embargo, la aparición del sida y el repunte reciente de la tuberculosis, con desarrollo de cepas resistentes a múltiples drogas, ilustran gráficamente que el monstruo sólo estaba adormecido.

Pese a tan cruda realidad, hemos de resaltar la capacidad del sistema inmunitario para abordar las infecciones, en particular si se refuerza con vacunas. Gracias a un esfuerzo concertado de vacunación universal, se ha erradicado la viruela: el último caso de infección natural ocurrió en Somalia en 1977. Se espera un éxito análogo en el control de la poliomielitis. La Organización Mundial de la Salud ha fijado en el año 2000 la terminación del proceso de erradicación de la poliomielitis, enfermedad que quizás esté ya borrada de Occidente. Semejante logro subraya la necesidad de sacarles el máximo rendimiento a las vacunas disponibles e idear otras contra las enfermedades que constituyen todavía graves problemas sanitarios.

Tal vez la clave de ulteriores avances resida en una inteligente percepción de los mecanismos mediante los cuales el sistema inmunitario responde a los agentes infecciosos. El complejo refinamiento de las defensas inmunitarias del hombre y otros animales superiores se fue conformando, en el transcurso de la evolución, a través de una lucha sin cuartel entre microorganismos diversos y extremadamente mutables, por un lado, y sus huéspedes, por otro. Lucha que se libra en el interior de cada individuo: el armamento inmunitario del sujeto ha de medirse con fuerzas de diversa índole a lo largo de su existencia, acabando con infinitos antagonistas; sólo una infección fatal representa, a menudo, la única derrota de alcance en una campaña generalmente victoriosa.

La respuesta inmunitaria se diseña a la medida de los retos que se le plantean; en efecto, sus mecanismos, lo mismo que sus adversarios, son dispares y específicos. Los linfocitos, pertrechados con receptores de superficie, detectan los invasores; los genes que determinan tales receptores pueden reorganizarse diversamente para producir estructuras que se acoplen a casi cualquier substancia externa. Además, las distintas células que componen el sistema inmunitario están especializadas en su función. Esta especialización capacita a los vertebrados para reconocer y eliminar (o al menos controlar) cuantos microorganismos se instalan en diferentes microambientes del cuerpo. La complejidad de la respuesta inmunitaria —esa propiedad que le confiere una flexibilidad y contundencia extraordinarias— impone desafíos intimidantes para quienes intenten descifrarla.

Conviene, pues, empezar por describir el estado de nuestros conocimientos sobre la respuesta inmunitaria ante los diversos tipos de infección. En un sentido amplio, cada componente del sistema inmunitario está dirigido contra agentes que infecten un hábitat determinado del cuerpo humano; así, los anticuerpos se muestran adecuados para destruir las bacterias que viven fuera de las células humanas —en la sangre o en el líquido que rodea las células pulmonares. Los linfocitos *T* CD4 revisten una importancia decisiva en la derrota de las bacterias y otros parásitos que viven en el interior celular, sobre todo los que se instalan en orgánulos que están en el camino de internalización de las células. Otros linfocitos *T*, los CD8, degradan los virus, es decir, los patógenos que se asocian aún más íntimamente con la maquinaria celular del huésped.

Ni que decir tiene que este cuadro del sistema inmunitario adolece de simplificación; en las respuestas inmunitarias de mayor eficacia protectora se hallan comprometidos todos los componentes del sistema, que actúan de forma concertada. En la práctica, cada componente podría estar implicado, directa o indirectamente, en la limpieza de cualquier tipo de infección. Citemos, a modo de ejemplo, las células *T* CD4, llamadas coadyuvantes porque secretan substancias

WILLIAM E. PAUL encabeza el laboratorio de inmunología del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas. En 1960 se doctoró en medicina. Ha pasado por el Instituto Nacional del Cáncer y la facultad de medicina de la Universidad de Nueva York. Miembro de la Academia Nacional de Ciencias, ha presidido la Sociedad Americana de Inmunología y la Sociedad Americana de Investigación Clínica.

1. LA MALARIA y otras enfermedades infecciosas son plagas que amenazan la salud del hombre, sobre todo en los países subdesarrollados. En la foto, una mujer cuida de una niña que sufre de malaria cerebral en la frontera entre Tailandia y Camboya. Cuando las bacterias, parásitos y virus colonizan diferentes ambientes del cuerpo, emplean diversas estrategias para escapar de la detección del sistema inmunitario, pero éste ha ideado las contramedidas correspondientes.

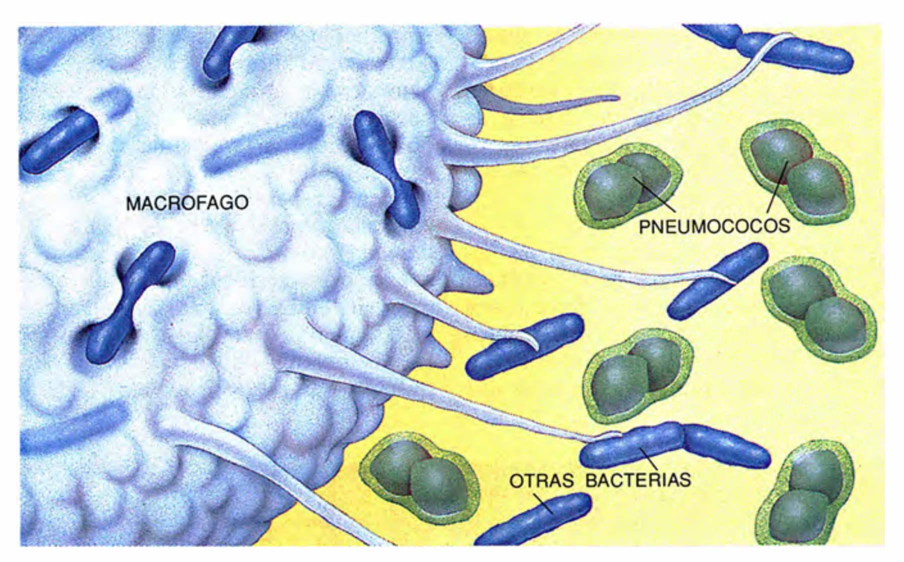
que realzan y controlan casi todas las facetas de la inmunidad. Pese a la simplificación, el esquema nos introduce en las principales respuestas de la batalla contra los patógenos.

La incursión en la infección causante de la neumonía neumocócica nos pone de manifiesto el papel protector de los anticuerpos. Cuando la bacteria *Streptococcus pneumoniae* entra en los pulmones, coloniza el espacio de los alveolos, los sacos donde se transfiere el oxígeno a la sangre y se expulsa el dióxido de carbono. Los neumococos se multiplican allí dañando el tejido y produciendo inflamación, que deterioran la respiración. Si no se detecta la infección, pueden presentarse complicaciones, y en un número de casos el paciente fallece.

Puesto que medran fuera de las células y muy cerca de la corriente sanguínea, diríase que los neumococos son una presa fácil para los macrófagos, neutrófilos y otras células fagocíticas del sistema inmunitario que patrullan por el cuerpo en busca de bacterias e inmundicias. Pero los neumococos escapan a la detección porque están rodeados de cápsulas de polisacáridos, o moléculas de azúcares complejos. Los fagocitos no pueden atrapar los polisacáridos, ni, en consecuencia, ingerir la bacteria *S. pneumoniae*.

Los polisacáridos capsulares ofrecen, sin embargo, una diana mucho más atractiva para los linfocitos *B*. La membrana de superficie de los linfocitos *B* está erizada de recepto-





2. LOS NEUMOCOCOS son bacterias que causan infecciones potencialmente fatales tras colonizar los espacios intrapulmonares. Sin la ayuda de los anticuerpos y proteínas del complemento, los macrófagos no pueden destruir los neumococos, cuyas cápsulas de polisacáridos impiden que las células carroñeras se les adhieran.

res para ciertos determinantes de moléculas externas, o antígenos. Cada célula *B* porta receptores para una sola clase de determinante antigénico. Ahora bien, el cuerpo produce miles de millones de células *B*, la mayoría con receptores de distinta estructura y especificidad; existe, pues, una elevada probabilidad de que al menos algunas células *B* tengan receptores capaces de trabar los antígenos presentados por el microorganismo invasor.

Invariablemente, pues, habrá células *B* con receptores para los determinantes antigénicos de la cápsula de *S. pneumoniae*. Dado el carácter repetitivo de la estructura molecular de los polisacáridos, aparecen con frecuencia los mismos antígenos capsulares. En consecuencia, bastantes receptores de cada célula *B* engancharán la cápsula simultáneamente, lo cual facilitará su ubicación próxima en la superficie celular. Tal agregación de receptores, esencial para la activación de las células *B* en respuesta ante la presencia de antígenos polisacáridos, provoca una respuesta contundente de las células *B*.

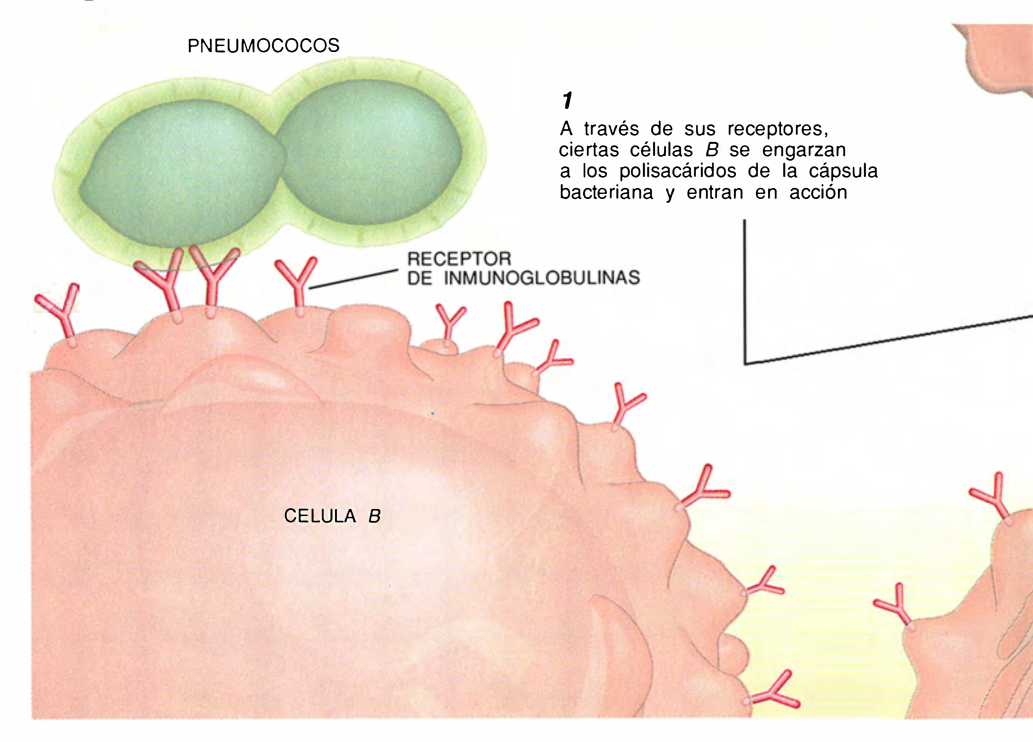
Activadas así las células *B*, se desencadena una rápida serie de acontecimientos bioquímicos en su interior. Las tirosinas quinasas catalizan cambios en moléculas señalizadoras intracelulares, lo que son algunas proteínas asociadas con los receptores. En última instancia, esta cascada de reacciones insta la división de la células *B*, que segregan anticuerpos contra los polisacáridos capsulares. (Ciertas señales químicas, o citocinas, aportadas por las células *T* coadyuvantes parecen ser también esenciales para la resuelta movilización defensiva de las células *B*.)

Los anticuerpos liberados por una célula *B* activada se enganchan en la cápsula que ciñe a los neumococos y refuerzan la capacidad de los fagocitos para ingerir las bacterias. Cómo ocurra esto dependerá de las características estructurales y químicas de las moléculas de anticuerpos. Los anticuerpos pertenecientes a la inmunoglobulina G (IgG), una clase de proteínas, poseen una región Fc-gamma. Macrófagos y otros fagocitos tienen moléculas receptoras que se traban específicamente con la región Fc-gamma; una vez engarzados, avisan a los macrófagos para que ingieran la partícula reconocida. Los anticuerpos facilitan así a los fagocitos los "garfios" que necesitan para prender al neumococo y acabar con la infección.

Los anticuerpos engarzados con el polisacárido también pueden hacer más vulnerable al neumococo activando el sistema del complemento, una suerte de cascada de enzimas en circulación. Los fragmentos de una de éstas, la C3, pueden aferrarse sólidamente a la superficie bacteriana. Los receptores, portados por los fagocitos, reconocen entonces los fragmentos de C3 —de una manera similar a la unión de los receptores Fc-gamma con los anticuerpos IgG— y refuerzan su acción contra los neumococos. Puesto que el engarce de un solo anticuerpo en la cápsula neumocócica puede desencadenar las reacciones del complemento, los anticuerpos resultan poderosas señales amplificadoras de la inducción fagocítica. Se ha demostrado, además, que la presencia de fragmentos de complemento sobre el antígeno aumenta la eficacia con que el antígeno activa las células *B*, lo que significa que el sistema de complemento también intensifica la síntesis de anticuerpos. En razón de la retroalimentación positiva inherente a este mecanismo, la línea de defensa desplegada por los anticuerpos resulta de extraordinaria eficacia y celeridad.

La respuesta ofrecida por los anti-

Respuesta del sistema inmunitario a los neumococos



cuerpos es, en muchos aspectos, la más simple del repertorio del sistema inmunitario. Se trata de una lucha mano a mano entre la produción de anticuerpos y la replicación del patógeno, en la que vence el más rápido. La estrategia sirve para combatir la neumonía neumocócica y otras infecciones causadas por bacterias extracelulares; las células *B* y los anticuerpos están especializados en detener a los invasores llamativos. La resistencia a las infecciones que se desarrollan en la gente que ha sido vacunada o ha estado expuesta con anterioridad a un agente infeccioso depende, predominantemente, de la acción de los anticuerpos.

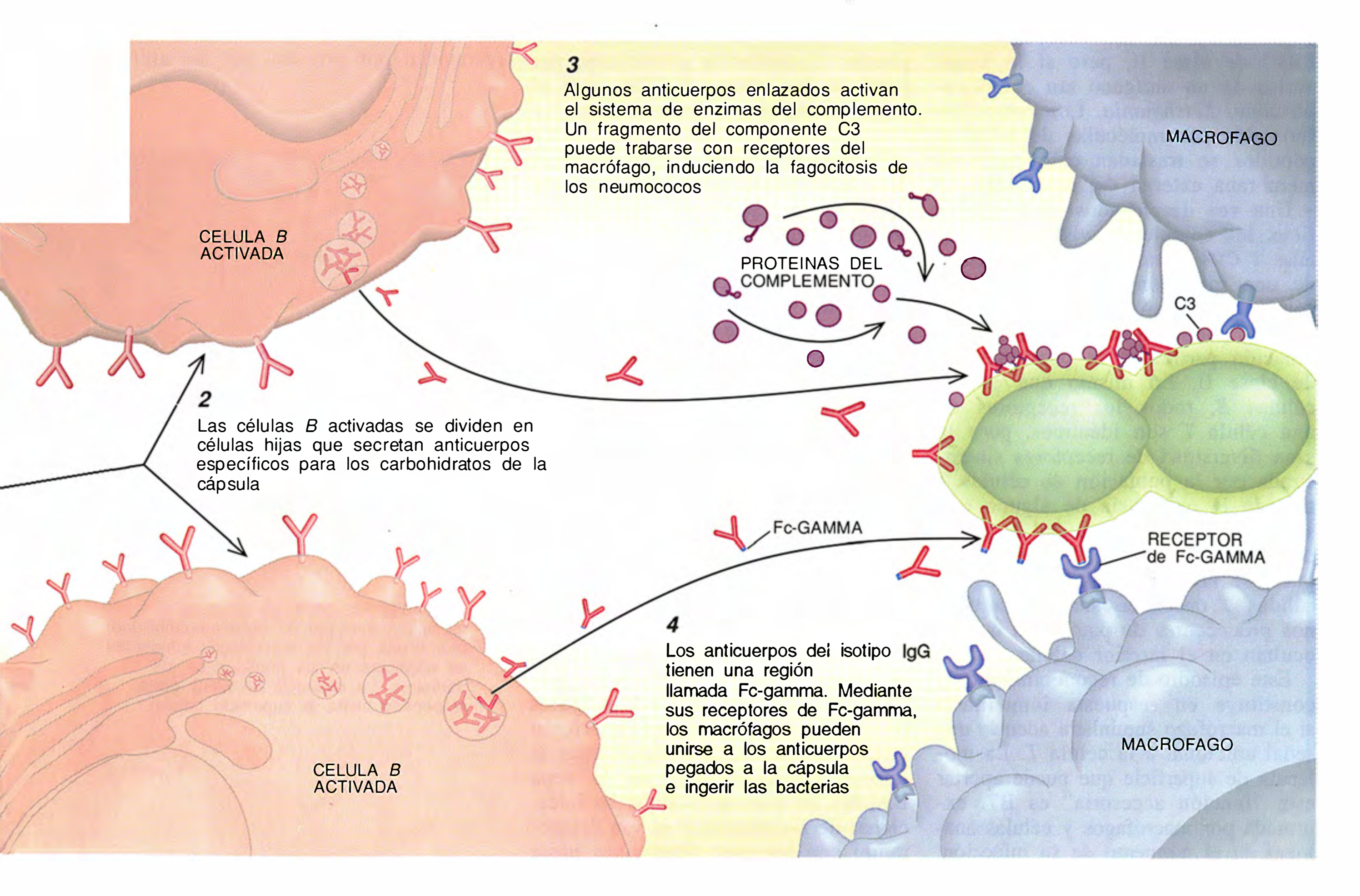
Pero muchos microorganismos producen la infección en el interior celular, donde ni los anticuerpos ni el complemento pueden darles alcance. Los anticuerpos podrían arrestar al invasor mientras viaja hacia su destino intracelular, pero esa respuesta quizá no sea lo bastante rápida o enérgica para evitar que el patógeno se adentre en la célula, sobre todo si el huésped no ha estado antes expuesto al patógeno. El escenario demanda estrategias de protección diferentes, adecuadas para reconocer un ataque encubierto.

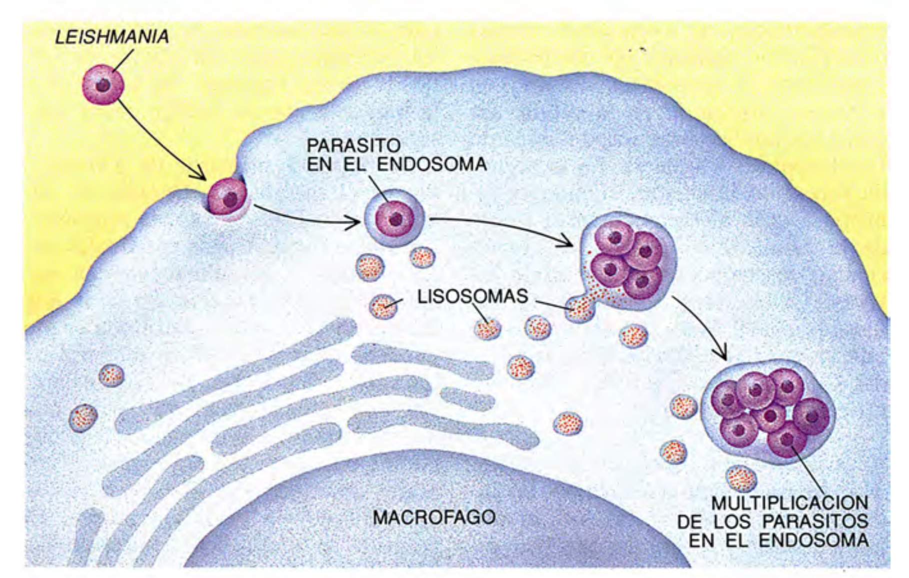
Podemos concebir dos formas de infección intracelular. En una, los microorganismos se encuentran dentro de orgánulos limitados por membranas (endosomas y lisosomas), de los que se valen para entrar en la célula; así proceden las bacterias responsables de la tuberculosis y la lepra. En la segunda forma de infección, el microorganismo accede al compartimento fluido de la célula (el citosol) y al núcleo celular; se comportan de ese modo los virus. Las células *T* aportan la defensa principal frente a ambos tipos de infección, aunque las tácticas empleadas para controlar o erradicar cada uno difieren bastante.

La ilustración más clara y sencilla del mecanismo utilizado por las células *T* para combatir las infecciones intracelulares ha surgido de la investigación sobre Leishmania. Las principales enfermedades causadas por este protozoo parásito, la leishmaniasis visceral y cutánea, les son peor conocidas al lector occidental que la tuberculosis, pero son comunes en el tercer mundo. Los pacientes que tienen leishmaniasis visceral, o kala-azar, poseen hígado y bazo aumentados y, rebajado, el número de leucocitos; pierden el apetito y comienzan a adelgazar. La leishmaniasis cutánea se caracteriza por lesiones ulcerosas de la piel, que suelen curarse, aunque puede tardarse un par de años. En algunos casos, la lesión se extiende a las mucosas de la nariz y la garganta con la desfiguración subsiguiente.

El objetivo primario de *Leishmania* es el macrófago. Durante su patrulla habitual por el torrente sanguíneo, los macrófagos tragan partículas de *Leishmania* y las almacenan en vacuolas; éstas se funden con otras que contienen enzimas proteolíticas, que pueden matar y digerir la mayoría de los microorganismos. La *Leishmania*, sin embargo, evoluciona hacia una nueva forma (se diferencia, dicen los citólogos), que no sólo resiste tal asalto químico, sino que termina por aprovecharlo en beneficio propio. El parásito se multiplica dentro de las vacuolas hasta que el macrófago infectado no puede más y muere.

El cuerpo cuenta, sin embargo, con un método para eliminar parásitos intracelulares secuestrados así. Los vertebrados poseen moléculas que se enlazan en los péptidos producidos en el interior de la célula y los transportan a la superficie celular, donde pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario. Estas moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) hienden un surco en su estructura que puede ahorquillar diversos péptidos antigéni-





3. LA *LEISHMANIA* y muchos otros parásitos proliferan en el interior de los orgánulos celulares. Allí se abrigan fuera del alcance de los anticuerpos. Los macrófagos ingieren las bacterias y las retienen en los endosomas. Muchos microorganismos atrapados en tales vesículas son destruidos posteriormente por enzimas de los lisosomas, pero *Leishmania* sobrevive y se multiplica en los endosomas.

cos. Hay dos clases de moléculas de MHC; en el caso de la infección de los macrófagos por *Leishmania*, son las moléculas de clase II las que atrapan péptidos microbianos.

Las moléculas de MHC de clase II llegan a las vacuolas donde están las *Leishmania* y otros antígenos extracelulares ingeridos por el macrófago. Las moléculas de MHC se cargan con los péptidos desprendidos de los parásitos o cortados por las enzimas proteolíticas. No todos los péptidos presentes son susceptibles de quedar engarzados en las moléculas de MHC de clase II, pero sí lo harán varios de un antígeno tan complicado como *Leishmania*. Los complejos formados por moléculas de MHC y péptidos se trasladan entonces a la membrana externa del macrófago.

Una vez desplegados en la superficie, los complejos avisan a las células *T* CD4 circulantes de la presencia de una infección intracelular. Estas células *T* poseen moléculas receptoras que pueden reconocer cada combinación particular de péptido-MHC de clase II. Lo mismo que en las células *B*, todos los receptores de una célula *T* son idénticos, pero la gran diversidad de receptores sintentizada por la población de células *T* asegura la existencia de alguno que se ajuste a la combinación de péptido-MHC constituida. Con la ayuda, pues, de las moléculas de MHC, las células *T* desenmascaran los antígenos procedentes de patógenos que se ocultan en el interior celular.

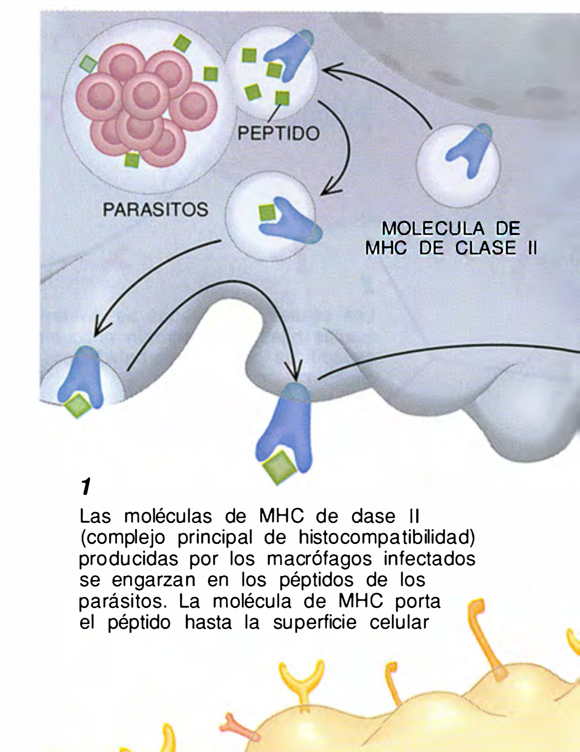
Este episodio de reconocimiento se constituye en respuesta inmunitaria si el macrófago suministra además una señal adicional a la célula *T*. La molécula de superficie que puede aportar esta "función accesoria" es B7, expresada por macrófagos y células análogas en el momento de su infección. Del reconocimiento de B7 se encarga otra proteína, CD28, presente en la superficie de las células *T*. Ambas interacciones, entre el receptor de las células *T* y el complejo péptido-MHC de clase II y entre B7 y CD28, son necesarias para que las células *T* CD4 respondan con firmeza.

Si faltara la señal accesoria de B7, la célula *T* CD4 quedaría quieta, anérgica, incapaz por consiguiente de responder al antígeno. La inducción de la expresión de B7 en macrófagos que presentan antígenos externos parece ser muy importante para desencadenar respuestas inmunitarias protectoras, por parte de las células *T* CD4, ante el acoso de patógenos intracelulares.

Cuando una célula *T* CD4 recibe la doble señal, libera citocinas que aumentan la capacidad exterminativa del macrófago. El interferón gamma, citocina decisiva, insta en el macrófago la producción de otras citocinas (el factor de necrosis tumoral) y agentes químicos (óxido nítrico y formas tóxicas del oxígeno), que conducen a la destrucción del microorganismo.

Pero el tipo de respuesta de las células *T* CD4 puede variar, alterándose significativamente la eficacia de la reacción protectora. La investigación de las infecciones de *Leishmania* se ha centrado sobre todo en ratones, que son sensibles al parásito *L. major*. En la mayoría de las estirpes de ratones, las infecciones por *L. major* son transitorias; se curan con el propio sistema inmunitario. Las células *T* CD4, activadas por antígenos de *Leishmania*, producen interferón gamma. Sin embargo, ciertas estirpes de ratones consanguíneos, así la cepa BALB/c, no pueden controlar las infecciones de *Leishmania* y se van deteriorando con lesiones progresivas hasta acabar muriendo. La razón de este fallo parece radicar en la secreción; al ser estimuladas, las células *T* CD4 secretan interleucina-4 e interleucina-10, y no interferón gamma. La combinación de ese par de citocinas constituye un inhibidor poderoso de la actividad asesina que el interferón gamma ejerce contra los microorganismos.

Para el curso de la enfermedad resulta, pues, obvia la importancia de la elección de citocina a sintetizar en respuesta a las infecciones intracelulares. ¿Cómo toman esa decisión las células *T* CD4? En general, cuando los cultivos de células *T* se exponen a péptidos antigénicos presentados por macrófagos u otras células, comienzan a segregar grandes cantidades de interferón gamma e interleucina 2, citocina ésta que insta la proliferación de células *T*; producen, en cambio, escasa, si alguna, interleucina-4. Ahora bien, si hay interleucina-4 en el medio de cultivo cuando las células *T* reconocen por primera vez los antí-



Las moléculas de MHC de dase II (complejo principal de histocompatibilidad) producidas por los macrófagos infectados se engarzan en los péptidos de los parásitos. La molécula de MHC porta el péptido hasta la superficie celular

genos presentados, sintetizarán más citocina de ésta en detrimento de interferón gamma. La elección entre interleucina-4 o interferón gamma implica un compromiso por parte del linfocito. En cuanto determinada célula *T* en cultivo responde al estímulo del antígeno con la secreción de una citocina particular, ella y su progenie no producirán ya la otra.

Esas observaciones podrían en parte explicar por qué la evolución de algunas enfermedades infecciosas difiere de una persona a otra. En el caso de las infecciones por *Leishmania*, la mayoría de las personas controlan al parásito sin caer enfermas, pero en algunas la infección se convierte en leishmaniasis. Los datos acumulados sugieren que las diferencias en los patrones de citocinas producidas por las células *T* del paciente pudiera influir en la gravedad de las infecciones.

Una divergencia similar se manifiesta en la lepra. En la lepra tuberculoide, la forma más leve de la enfermedad, las lesiones cutáneas contienen pocos bacilos, si alguno. Las células *T* de las personas con lepra tuberculoide sintetizan abundante interferón gamma. Los que sufren, por contra, la forma severa o lepromatosa de la enfermedad presentan lesiones donde medran muchísimos bacilos intracelulares; su respuesta inmunitaria está dominada por la producción de interleucina-4.

No se ha realizado todavía una investigación exhaustiva sobre la respuesta en la tuberculosis. Pero sí sabemos que la mayoría de los individuos repelen la infección porque la acción inmunitaria se ejerce con tal contundencia que evita que los bacilos trasciendan las pequeñas lesiones circunscritas por leucocitos. Sólo en ciertos individuos la enfermedad rompe ese cerco y se torna fatal si no media tratamiento. Quizá la evolución de esas infecciones pudiera estar determinada en parte por el bando dominante en la respuesta de las células *T* CD4, si la liberación del protector interferón gamma o la secreción de interleucina-4 e interleucina-10, incapacitadoras del macrófago.

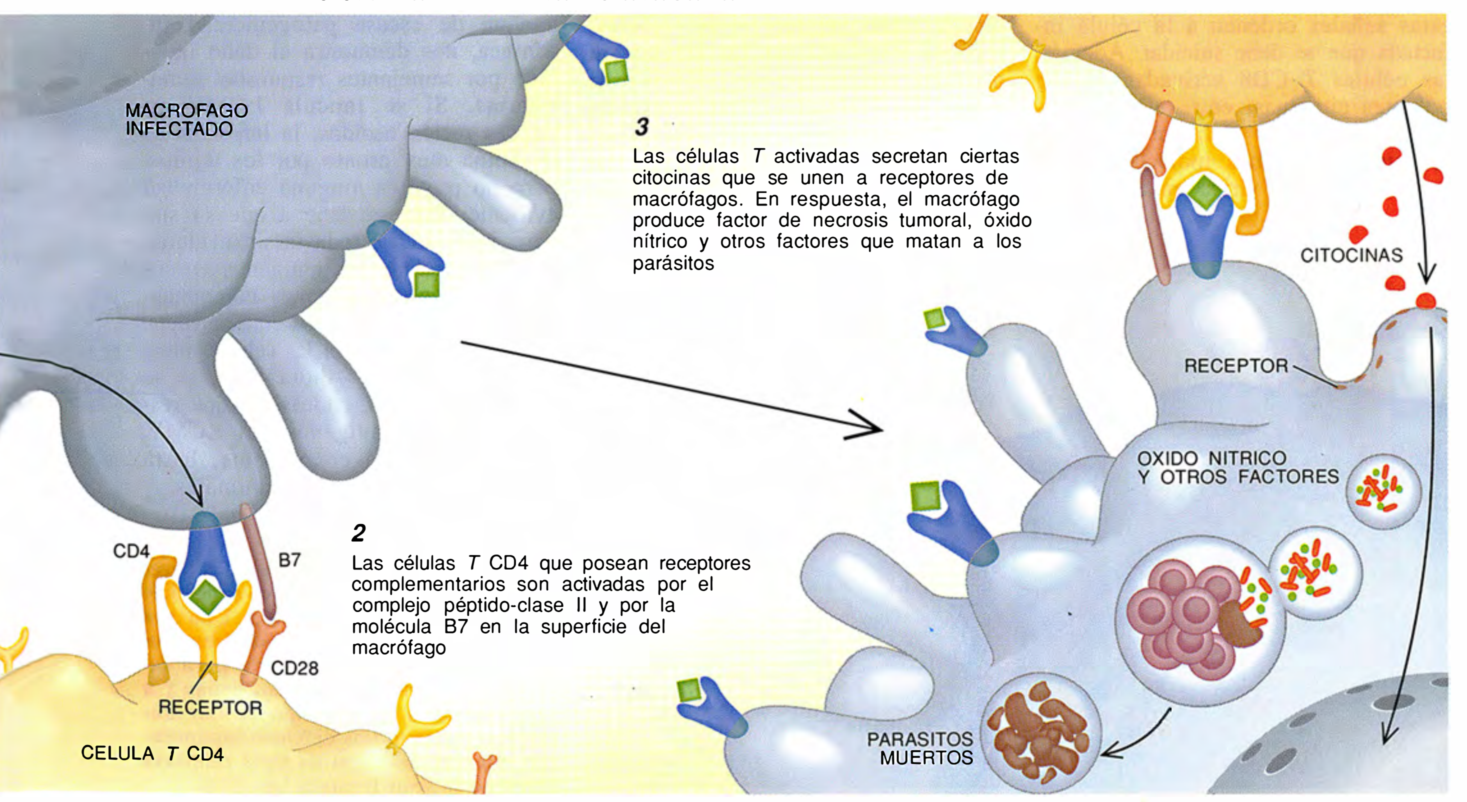
Podría salir de aquí luz para ahondar en la investigación de vacunas. Bloqueando los efectos de la interleucina-4 en el momento de la inoculación, podría forzarse en las células *T* estimuladas la síntesis de interferón gamma. Se ha demostrado que, si los ratones sensibles recibían una inyección de anticuerpos monoclonales anti-interleucina-4, al comienzo de la infección por *Leishmania*, controlaban la propagación del parásito. Los anticuerpos monoclonales administrados neutralizan, así parece, la interleucina y permiten que las células *T* se constituyan en productoras de interferón gamma.

Pero si se inyectaban simultáneamente *Leishmania* e interleucina-4 en estirpes de ratón resistentes al parásito, los roedores desarrollaban infecciones más severas. La estrategia de vacunación debería, pues, orientarse hacia una síntesis máxima de interferón gamma en el momento de la inmunización y hacia el bloqueo o supresión de la acción de interleucina-4. La interleucina-12, recientemente descubierta, aumenta de golpe la capacidad de las células *T* CD4 para convertirse en productoras de interferón gamma. Merece estudiarse la aplicación de interleucina-12 en vacunas.

Igual que la *Leishmania* y otros parásitos, los virus establecen la infección dentro de las células del cuerpo, lejos del alcance de los anticuerpos. Pero los virus viven en el fluido interior de las células, no dentro de vacuolas. Interaccionan libremente con múltiples componentes celulares. Se sirven, por ejemplo, de la maquinaria sintetizadora de proteínas de la célula para fabricar las suyas propias. Así, las proteínas víricas se entremezclan con las proteínas celulares normales, en vez de quedar confinadas en el interior de una vacuola delimitada; constituyen, por ende, una diana menos definida y precisa para las moléculas efectoras del sistema inmunitario.

No obstante esa imbricación, ciertas moléculas del MHC presentes en

El sistema inmunitario ataca la *Leishmania*



todas las células del cuerpo se hallan capacitadas para descubrir y exponer fragmentos peptídicos del virus. El proceso remeda el considerado en la infección por *Leishmania*, aunque con algunas diferencias notables. Primera, las moléculas del MHC preparadas para captar péptidos del citosol son proteínas de clase I, cuya estructura difiere de las moléculas de clase II. Cuando las proteínas víricas y celulares se fragmentan en el citosol, las proteínas transportadoras se ocupan de acarrearlas hasta el retículo endoplasmático rugoso, un orgánulo celular. Allí, los péptidos se cargan en las moléculas de MHC de clase I. Tras un procesamiento ulterior, los complejos péptido-MHC de clase I se trasladan a la superficie celular vehiculados por vesículas secretoras. Insertados ya en la membrana externa, los complejos quedan expuestos a su inspección por células *T*. En este caso, sin embargo, los linfocitos son células *T* CD8, que portan receptores específicos para los complejos de clase I.

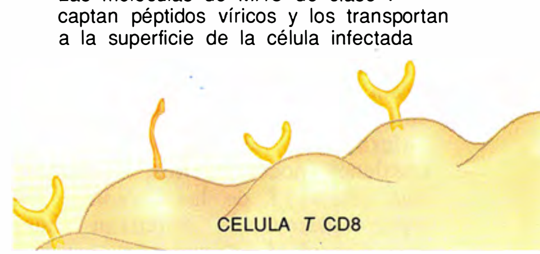
Cuando los linfocitos *T* CD8 detectan péptidos antigénicos, a menudo actúan, directa e indirectamente, para asesinar las células infectadas. Estas células *T* pueden destruir sus dianas infectadas secretando perforinas y otras proteínas que degradan la membrana celular. Estudios recientes sugieren que las células *T* asesinas pudieran también actuar produciendo moléculas que promueven la muerte por apoptosis, es decir, estas señales ordenan a la célula infectada que se debe suicidar. Además, las células *T* CD8 activadas liberan potentes citocinas; entre ellas, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral. Dichas moléculas limitan la infección vírica en el interior celular, mientras también atraen macrófagos y otros fagocitos que pueden destruir la célula.

El control de las infecciones víricas a través de la destrucción de las células del propio cuerpo ofrece ciertas ventajas. Si se procede con rapidez en el reclutamiento de los péptidos antigénicos por las moléculas de MHC de clase I y en la respuesta subsecuente de las células *T*, quedan destruidas las células infectadas antes incluso de que se acaben de ensamblar las partículas víricas que alojan. Las partículas víricas que se desprendieran de las células asesinadas serían incapaces de infectar otras células, y, por tanto, la infección termina antes de poder propagarse.

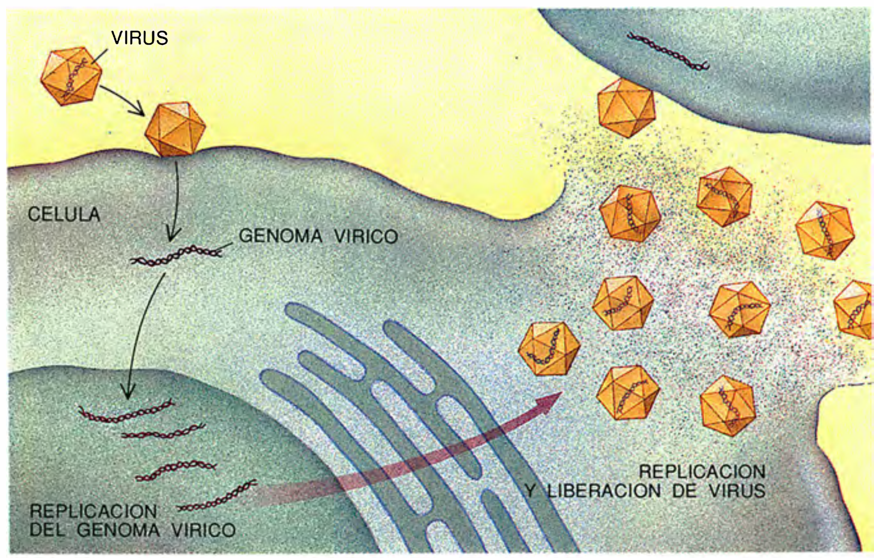
Por otra parte, la respuesta inmunitaria mediada por células *T* CD8 conlleva el riesgo de grave lesión del huésped. Si un virus se multiplica y propaga con rapidez, los esfuerzos del sistema inmunitario para contenerlo podrían resultar en un reguero de destrucción tras el rastro dejado por el virus, sin llegar nunca a alcanzarlo. El daño inducido con la infección se debe, en consecuencia, a los efectos del virus y a la reacción inmunitaria. En general, la extensión de tejido lesionado por una infección dependerá en gran medida de cuán presta sea la respuesta inmunitaria en relación con la velocidad de diseminación del virus.

La respuesta inmunitaria antivírica corre un riesgo mayor cuando la infección vírica, por sí misma, apenas si inflige daño alguno a las células; muchos virus infectan las células sin deteriorar apreciablemente la función de éstas. Tales infecciones no citopáticas pueden provocar enérgicas reacciones por parte de las células CD8. Si ese virus no agresivo se propaga con rapidez, las células *T* podrían terminar atacando un número enorme de células del huésped. En esos casos, la enfermedad no debe achacarse al virus, sino a la respuesta inmunitaria.

El estudio del virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV), que infecta tejidos del sistema nervioso aunque de escasa patogenicidad intrínseca, nos demuestra el daño inducido por semejantes respuestas inmunitarias. Si se inocula LCMV en ratones recién nacidos, la infección se disemina muy pronto por los tejidos, pero no provoca ninguna enfermedad evidente. Ello se debe a que su sistema inmunitario, todavía sin madurar, aprende a tolerar los antígenos víricos como si fuesen inocentes componentes del propio cuerpo; en consecuencia, sus linfocitos *T* ignoran las células infectadas por LCMV. Ahora bien, si se inyectan células *T* citotóxicas que responden a los antígenos del LCMV, la respuesta será contundente, hasta el punto de matar a los animales.

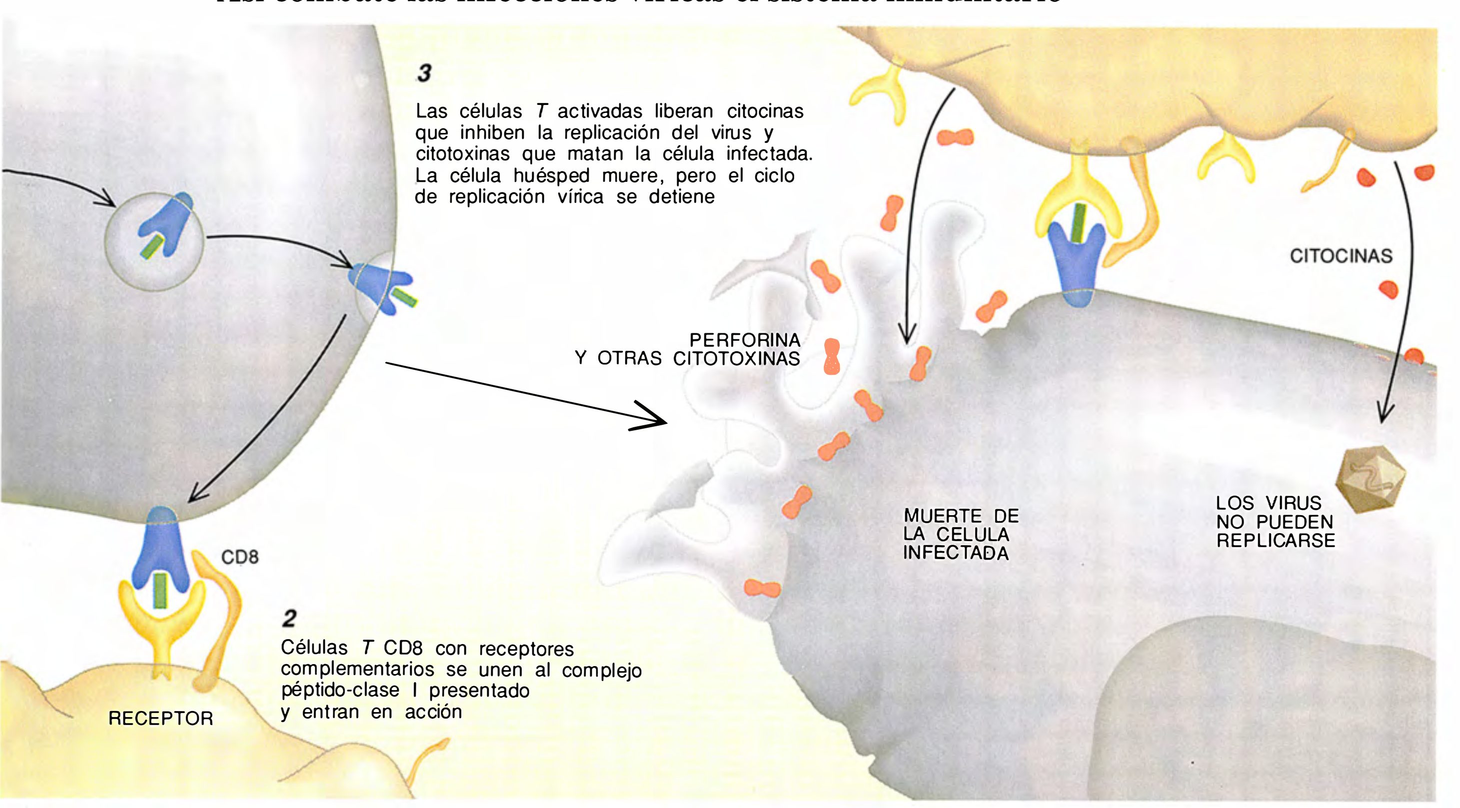


1
Las moléculas de MHC de clase I captan péptidos víricos y los transportan a la superficie de la célula infectada



4. LOS VIRUS invaden las células agregándose a ciertas moléculas de superficie y atravesando la membrana. Una vez dentro de la célula, los virus utilizan muchos componentes de la célula para replicarse. Los virus citopáticos dañan y a veces matan a su anfitrión celular durante el proceso. Las defensas inmunitarias eficaces contra otros tipos celulares quizá no lo sean frente a los virus.

Así combate las infecciones víricas el sistema inmunitario



Diversas infecciones no citopáticas en humanos muestran un patrón similar de lesiones hísticas. Los portadores crónicos del virus de hepatitis B, por ejemplo, suelen presentar dañado el hígado, aun cuando se trata de un patógeno no agresivo. La destrucción de las células hepáticas infectadas es, casi seguro, resultado de acciones iniciadas por células *T* citotóxicas, que aparecen en la sangre y en el hígado de los pacientes.

Existen indicios de que el sistema inmunitario pudiera subvertir su propia reacción contra las infecciones víricas, si esa respuesta dañase al huésped más que al patógeno. Se ha demostrado, en ratones inyectados con una cantidad altísima de LCMV, que las células *T* CD8 (las encargadas de acudir contra la inyección) se activan inicialmente pero luego mueren. Parece probable que esa mortandad resulte de una respuesta desproporcionada de las células *T* ante un estímulo antigénico.

La eliminación de esas células *T* específicas de antígeno deja desguarnecido un flanco estratégico de la defensa inmunitaria. Frente a un virus no patogénico, dicha pérdida pudiera ser beneficiosa para el huésped, ya que permite que sobrevivan las células que albergan el virus. Podría aducirse que la eliminación de esas células *T* tras una exposición a una cantidad excesiva de partículas víricas constituye una adaptación del sistema inmunitario a la infección cuyo control se le escapa si no provoca en el huésped un daño irreparable. Mientras la persistencia del virus no conlleve la muerte de las células del huésped ni transformación tumoral, la falta de una respuesta inmunitaria revestirá carácter protector frente a la enfermedad.

Tales ejemplos ilustran la falibilidad de este sistema de defensa, sobrio aunque imperfecto: los mismísimos mecanismos que protegen ante ciertas clases de enfermedad incitarán a veces la patogenia de otras. Quizá la más cruel demostración de este principio proviene de las infecciones víricas que se aprovechan de las células y las interaciones del sistema inmunitario para su propia diseminación. En esas infecciones, el sistema inmunitario promueve la replicación del virus.

Así ocurre en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), agente del sida. El virus reside preferentemente en los linfocitos *T* CD4 y otras células del sistema inmunitario. Resulta que las células *T* activadas son mucho mejores huéspedes para el crecimiento del virus que las células *T* en reposo; consecuentemente, cuanto más se revuelva el sistema inmunitario mejores condiciones habrá para la replicación vírica. Además, el factor de necrosis tumoral, que las células *T* producen cuando detectan antígenos víricos, puede estimular la replicación de virus en células *T* CD4. De ese modo, el VIH utiliza los más refinados mecanismos inmunitarios para su propia supervivencia.

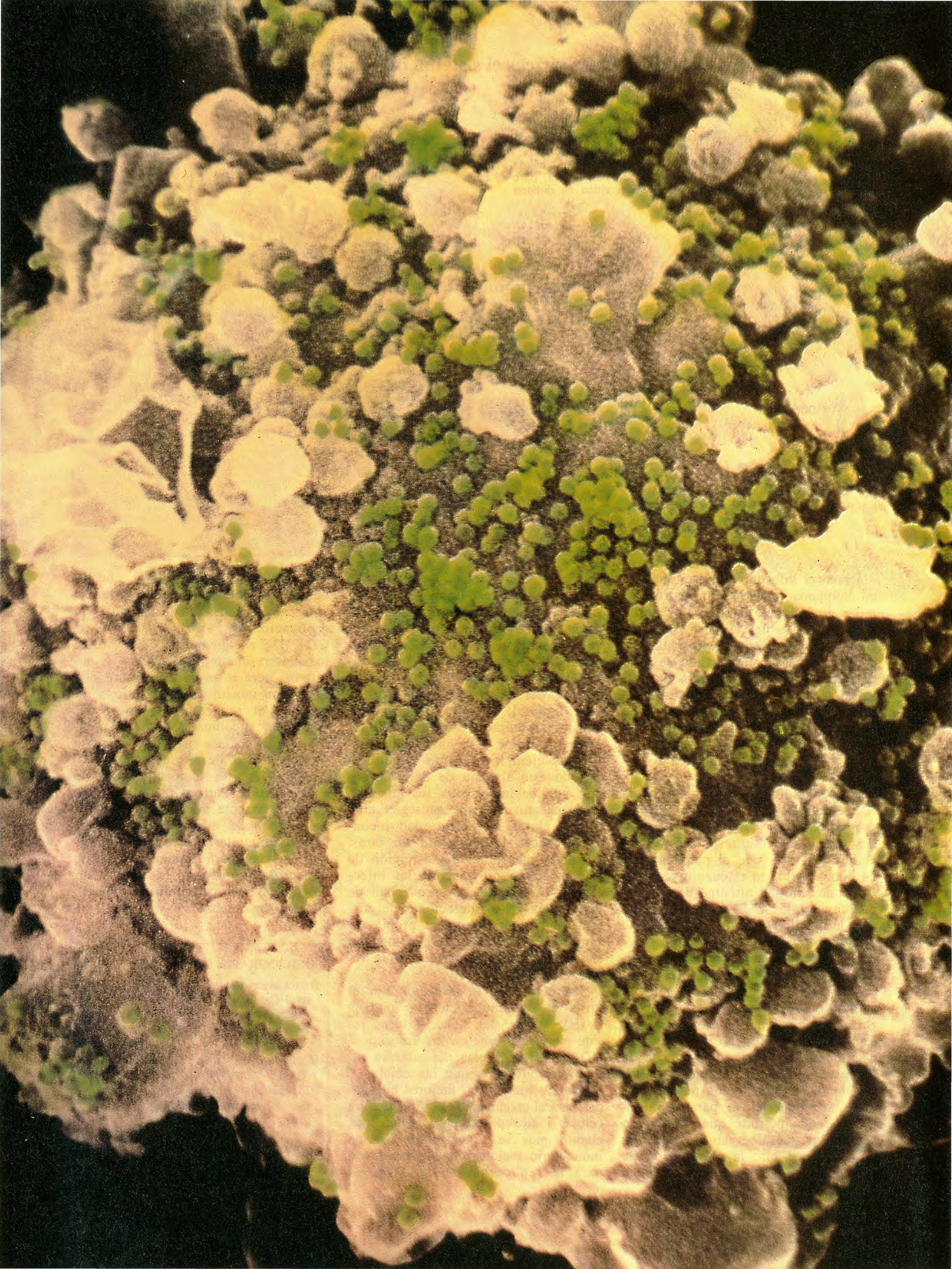
El sida constituye un doloroso recuerdo del reto que los patógenos continúan suponiendo para la inmunidad humana. La ingente diversidad y mutabilidad de los agentes infecciosos aseguran la persistencia de esos desafíos. Pero el raudo progreso que experimenta nuestro conocimiento de la base molecular de la respuesta inmunitaria promete iluminar nuevas vías para domeñar el daño hístico y controlar la infección, amén de servir para reforzar nuestro sistema de defensa.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

REGULATION OF IMMUNITY TO PARASITES BY *T* CELLS AND *T* CELL-DERIVED CYTOKINES. A. Sher y R. L. Coffman en *Annual review of Immunology*, vol. 10, páginas 385-409; 1992.

ROLES OF $\alpha\,\beta$ AND $\gamma\,\delta$ *T* CELLS SUBSETS IN VIRAL IMMUNITY. P. C. Doherty, W. Allan, M. Eichelberger y S. R. Carding en *Annual Review of Immunology*, vol. 10, páginas 123-151; 1992.

IMMUNITY TO INTRACELLULAR BACTERIA. Stefan H. E. Kaufmann en *Annual Review of Immunology*, vol. 11, páginas 129-163; 1993.



Sida y sistema inmunitario

El virus del sida utiliza el sistema inmunitario del huésped para replicarse. Los nuevos descubrimientos sacan a la luz la devastación que produce en las defensas del organismo

Warner C. Greene

Han transcurrido doce años desde que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida irrumpió, como enfermedad mortal del sistema inmunitario, en la bibliografía médica y en las páginas de los periódicos. El término sida, o su equivalente, ha entrado en el vocabulario de todas las lenguas. Y aunque no es la única enfermedad que produce respuestas inmunitarias deficientes, como dan fe los múltiples ejemplos recogidos en este número, sí merece una consideración especial.

Aparece ya en toda su trágica realidad que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus del sida, constituye una de las principales amenazas para la vida humana y la salud mundial. En un artículo sobre su epidemiología, publicado en INVESTIGACIÓN Y CIENCIA en diciembre de 1988, Jonathan M. Mann, James Chin, Peter Piot y Thomas Quinn calcularon que hasta entonces se habían producido más de 250.000 casos de la enfermedad en todo el mundo y que entre cinco y diez millones de personas estaban infectadas por el VIH. Cinco años más tarde la situación es mucho peor.

La Coalición de Política Global del Sida, que Mann coordina, calcula ahora que el número real de infectados a finales de 1987 era de unos siete millones, y coloca el número de infectados a finales de 1992 en 19,5 millones, casi el triple de la cifra original. Aunque los antivíricos y otras medicinas pueden prolongar moderadamente la vida de los infectados, la gran mayoría, salvo que se produzca algún avance fundamental, acabará muriendo de una enfermedad relacionada con el sida. Más de tres millones de personas han desarrollado el síndrome completo; muchos han muerto ya. Cálculos responsables del número de casos de infección por el VIH arrojan unas cifras probables para el año 2000 que oscilan entre 40 millones y más de 110. Este último guarismo representa en torno al 2 por ciento de la actual población mundial.

A decir verdad, otras enfermedades, como el paludismo, matan más personas que el sida. Pero la rápida expansión del VIH, junto con la falta de una vacuna o un tratamiento satisfactorio, convierten al segundo en un flagelo temible. Siguen produciéndose nuevas infecciones, la mayoría provocadas por contactos heterosexuales, a una cadencia aproximada de una cada 15 segundos. No hay país ni grupo social que sean inmunes. En la actualidad, el VIH se expande con rapidez en el oriente asiático, región que se mantuvo bastante exenta durante los primeros años de la pandemia. En el ámbito mundial, las mujeres constituyen en estos momentos aproximadamente el 40 por ciento de los afectados; en torno al 10 por ciento son niños nacidos de madres sidosas. Las campañas de educación encaminadas a reducir la transmisión (centradas sobre todo en el uso del preservativo y en la esterilización de agujas y jeringuillas) han tenido un éxito limitado.

La segunda razón para abordar el VIH radica en que es el virus estudiado con más intensidad en toda la historia. Contamos ya con un esbozo del mecanismo de acción de los genes y las proteínas del virión, o partícula vírica, del VIH, pero seguimos sin conocer qué factor controla su replicación y de qué modo arruina el sistema inmunitarito.

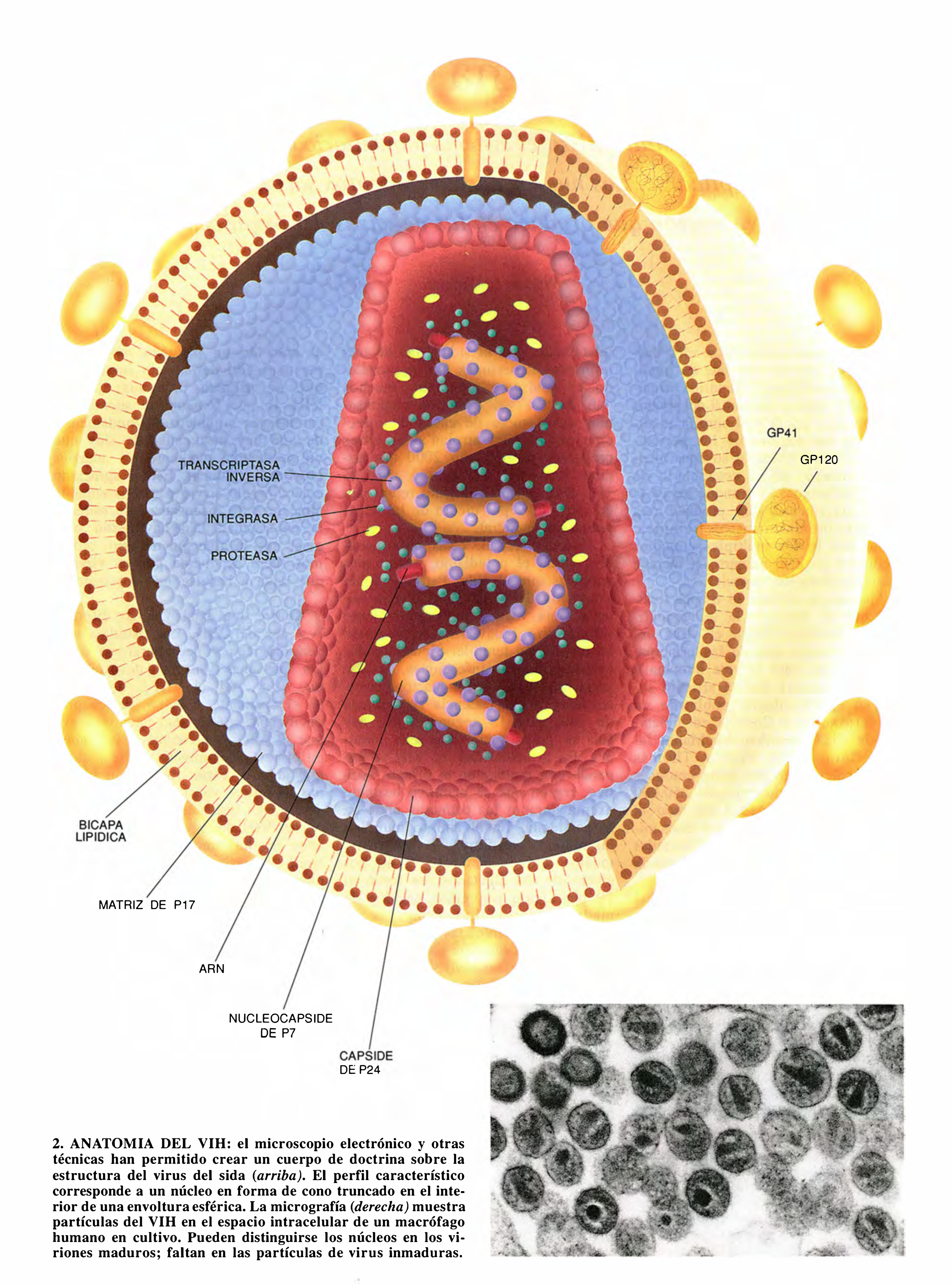
Ningún conocedor responsable del tema cuestiona que el VIH sea la causa fundamental del sida. El año pasado se dio injustificada publicidad al caso de un pequeño número de personas con deficiencia inmunitaria que no estaban infectadas por el VIH, lo que fomentó la suposición, carente por completo de fundamento, de que hay otra causa de sida que no se detecta mediante las actuales pruebas sanguíneas. Este desgraciado episodio sólo sirvió para alimentar la atmósfera de insensatez que rodea a la enfermedad. No hay razón para creer que la afección de estos enfermos fuera producida por un virus o que vaya a hacerse más frecuente.

Ocurre que existen cepas diferentes del VIH. Los estudios epidemiológicos y de laboratorio señalan que unas son más devastadoras que otras. Así, el VIH-2, dominante en el occidente africano, parece producir una enfermedad menos grave que el VIH-1, la forma más común en el resto del mundo. Cabe incluso que algunas cepas raras sean benignas. Ciertos varones homosexuales de EE.UU. que han estado infectados por el VIH durante por lo menos 11 años no han mostrado hasta ahora signos de lesión en su sistema inmunitario. Mis colegas Susan P. Buchbinder, Mark B. Feinberg y Bruce D. Walker y yo estamos estudiando a estos supervivientes para averiguar si su sistema inmunitario encierra alguna clave que explique su eficacia o se trata acaso de portadores de una cepa benigna del virus.

La gran mayoría de los investigadores acepta no sólo que el VIH es

WARNER C. GREENE es director del Instituto Gladstone de Virología e Inmunología y profesor de la Universidad de California en San Francisco. Se doctoró en 1977 en la facultad de medicina de la Universidad de Washington. Su trabajo se ha centrado en la activación y crecimiento de las células *T*, así como en las anomalías inducidas por la infección retrovírica.

1. LINFOCITO *T* infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con su aspecto grumoso característico. Las protuberancias de color verde que aparecen en esta microfotografía electrónica son partículas víricas en proceso de gemación.



2. ANATOMIA DEL VIH: el microscopio electrónico y otras técnicas han permitido crear un cuerpo de doctrina sobre la estructura del virus del sida *(arriba)*. El perfil característico corresponde a un núcleo en forma de cono truncado en el interior de una envoltura esférica. La micrografía *(derecha)* muestra partículas del VIH en el espacio intracelular de un macrófago humano en cultivo. Pueden distinguirse los núcleos en los viriones maduros; faltan en las partículas de virus inmaduras.

la causa principal del sida, sino también que la infección por el VIH producirá, por sí sola y andando el tiempo, una profunda disfunción inmunitaria. Que se sepa, no se requiere la intervención de ningún otro microorganismo patógeno específico. Parece probable que, en una persona portadora del virus, otras infecciones puedan acelerar la deficiencia inmunitaria. Tales infecciones oportunistas, que con frecuencia complican el curso clínico de los pacientes, son a menudo la causa inmediata de la muerte. En cualquier caso, si queremos conocer el sida, hemos de empezar por desentrañar el VIH.

La microscopía electrónica de alta resolución ha revelado la forma casi esférica del virión, cuyo diámetro viene a medir una diezmilésima de milímetro. Su cubierta externa, o envoltura, consta de una doble capa de moléculas lipídicas similar a la de las membranas celulares, de donde procede. Esta bicapa está tachonada de proteínas, algunas de origen humano: las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I y clase II, que desempeñan, cuando están en su emplazamiento normal, un papel importante en el control de la respuesta inmunitaria.

De la cubierta del virión emergen numerosas "espinas" proteicas víricas que se proyectan al medio externo. Cada espina consta probablemente de cuatro moléculas de proteína gp120 en el exterior y otras tantas de proteína gp41 inmersas en la membrana. (Se trata en realidad de glucoproteínas, de ahí la denominación gp, es decir, proteínas ligadas a azúcares; el número alude a la masa de la proteína, en miles de dalton.) Estas proteínas de la envoltura cumplen una función decisiva cuando el VIH se liga a las células efectoras, o diana, y penetra en su interior.

Debajo de la envoltura hay una capa de proteína matricial p17, que rodea, a su vez, el núcleo, o cápside, cuya forma es un cono truncado y hueco, y que está compuesto por otra proteína, la p24, donde se alberga el material genético del virus. Por ser el VIH un retrovirus, su material genético se encuentra en forma de ARN, o ácido ribonucleico, en vez del más habitual ADN, o ácido desoxirribonucleico. Dos hebras de ARN, con una longitud de unos 9200 nucleótidos, se acomodan dentro del núcleo vírico. Están ligadas a moléculas de una enzima, la transcriptasa inversa, que transcribe el ARN vírico en ADN una vez que el virus ha entrado en la célula. Junto con el ARN hay también una integrasa, una proteasa y una ribonucleasa, enzimas cuyas funciones describiré más tarde. Además, hay otras dos proteínas, la p6 y la p7.

La proteína gp120 de la envoltura puede engarzarse estrechamente en CD4, una proteína que se encuentra en las membranas de varios tipos de células del sistema inmunitario. A esta propiedad se debe que las células interesadas se tornen vulnerables a la infección vírica. Cuando la gp120 de un virión se une a una célula portadora de CD4, se fusionan la membrana del virus y la de la célula, en un proceso gobernado por la proteína de la envoltura gp41. El núcleo del virus y su contenido entran así en el interior celular.

Ciertas células portadoras de CD4, las dendríticas, se encuentran en todas las mucosas y en otras zonas del organismo; pudieran ser éstas las primeras células infectadas por el VIH en la transmisión sexual. Macrófagos y monocitos, células del sistema inmunitario, portan también la molécula CD4 y son, por ende, vulnerables. Los macrófagos, en particular, pueden acarrear el VIH a otras regiones, entre ellas el cerebro. Pero los principales blancos del VIH son los linfocitos *T* coadyuvantes portadores de CD4, o células *T*4. Estas células facilitan la entrada en acción de otros componentes del sistema inmunitario, de forma especial las células *T* asesinas (que atacan a las células infectadas por virus) y las células *B* (productoras de anticuerpos).

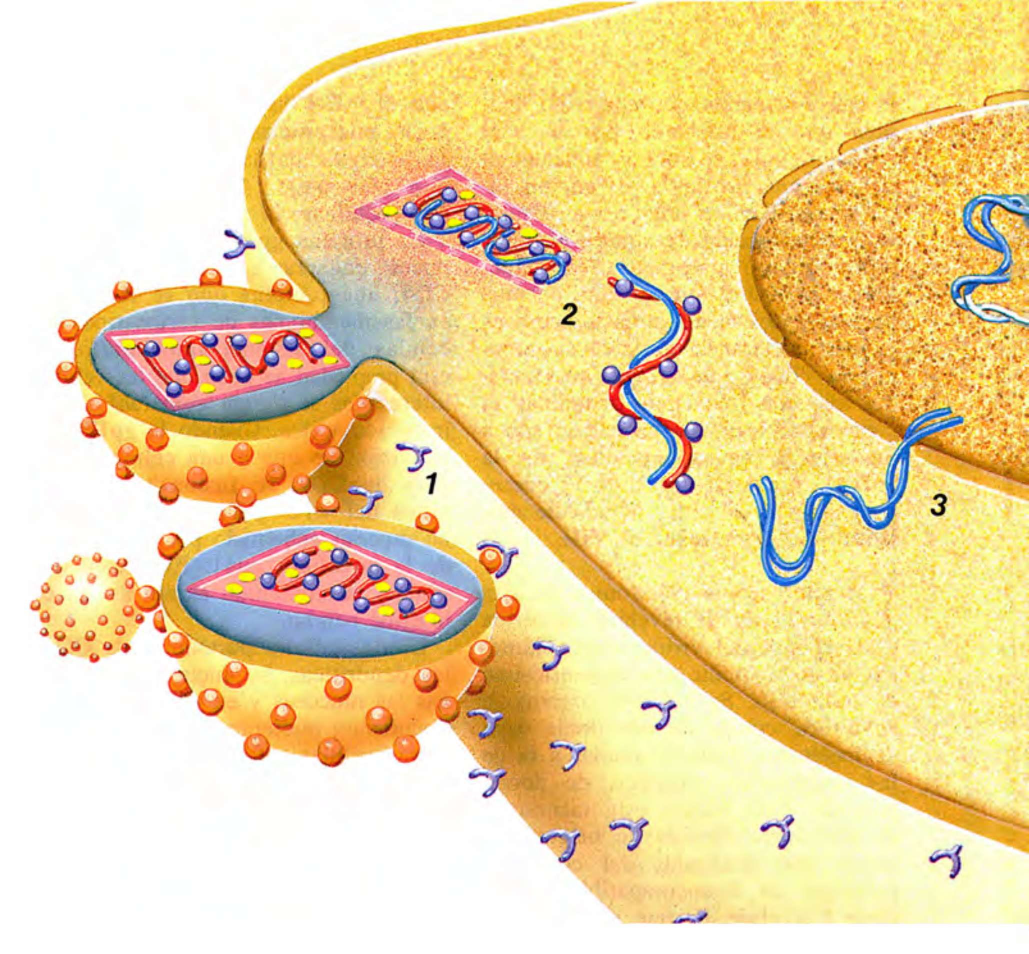
Con la entrada del virión VIH en la célula, se desencadena una compleja secuencia de acontecimientos que, si llega a término, conduce a la eclosión de nuevas partículas víricas en la célula infectada. Pero una persona que se infecta con el VIH despliega al principio una vigorosa defensa inmunitaria. Durante esta fase aguda de la infección, las células *B* producen anticuerpos que neutralizan el virus, y las células *T* asesinas activadas se multiplican y destruyen las células infectadas, igual que harían en muchas otras enfermedades. Aunque es posible que el sistema inmunitario rechace el VIH en una etapa muy temprana, en cuanto haya anticuerpos contra el VIH en la sangre la infección será en general permanente.

El cuadro clínico de la infección aguda por el VIH es el de una enfermedad gripal leve, que suele cursar con fiebre y dolores musculares y no dura más allá de unas semanas. Durante este tiempo hay grandes cantidades del virus en el torrente sanguíneo y la transmisión se produce probablemente con relativa facilidad. Luego se pone en marcha la respuesta inmunitaria y se inicia la eliminación de las células infectadas y de los virus circulantes. Se mantiene, sin embargo, una proporción de células infectadas que eluden las defensas del huésped, y el virus sigue replicándose a un ritmo más lento durante un período que puede abarcar hasta diez años. A lo largo de buena parte de ese intervalo de infección crónica, el enfermo se siente bastante bien. Pero transcurridos varios años el virus habrá dañado hasta tal punto el sistema inmunitario, que aparecerán neoplasias e infecciones oportunistas.

Las ideas sobre el mecanismo del proceso morboso han experimentado un giro en los dos últimos años. Cuando Michael S. Gottlieb, de la Universidad de California en Los Angeles, describió en 1981 el síndrome clínico que acabaría conociéndose por sida, observó que sus pacientes tenían cifras muy bajas de linfocitos *T*4 en la sangre. Desde entonces, los estudios han demostrado que el recuento de estas células va disminuyendo gradualmente durante la larga fase subclínica de la infección crónica, desde unos 1000 por milímetro cúbico a menos de 100. De la observación se desprendía que la reducción del número de células *T*4 causaba la caída de la función inmunitaria que sucede en el mismo período.

Durante algún tiempo pareció verosímil que el VIH mermara el número de células *T*4 infectándolas y matándolas, simplemente. Casi sin excepción los expertos coinciden ahora en que el proceso es más complejo. Incluso en pacientes cuya infección se encuentra en etapas avanzadas y cuyos recuentos sanguíneos dan una cantidad de células *T*4 muy baja, la proporción de éstas que produce VIH es diminuta (aproximadamente una de cada 40). En las etapas precoces de la infección crónica, es aún menor: una de cada 10.000 células *T*4 circulantes. Si los virus mataran las células tan sólo con infectarlas, cabría afirmar con una certeza casi total que infectarían una fracción mucho mayor en un momento dado.

Otro indicio de la complejidad escondida procede de un reciente experimento realizado por el grupo de Donald E. Mosier, del Instituto Scripps de Investigación en La Jolla; descubrieron que las cepas de VIH que acaban antes con los cultivos de



3. CICLO VITAL DEL VIH. Empieza cuando las partículas del virus se unen a receptores CD4 en la membrana celular (*1*) y son arrastradas al interior de la célula. Luego, el núcleo vírico se desintegra parcialmente (*2*) a medida que la transcriptasa inversa (*púrpura*) produce ADN (*azul*) a partir del ARN vírico (*rojo*). El ADN vírico entra en el núcleo, donde se integra en los cromosomas del huésped (*3*). Las proteínas de la célula huésped se unen al ADN, y se inicia la transcripción (*4*). Moléculas de ARN cortas abandonan el núcleo (*5*) y sintetizan proteínas reguladoras víricas. Más tarde, moléculas de ARN largas y de longitud intermedia abandonan el núcleo y generan proteínas estructurales y enzimáticas (*6*). La proteasa vírica (*amarillo*) se torna activa a medida que el ARN y las proteínas del virus (*naranja*) entran en los nuevos virus en gemación (*7*). El núcleo y los otros componentes se forman tras la gemación vírica (*8*).

células *T*4 no son necesariamente las que producen una mayor mortandad de células *T*4 en ratones tratados mediante ingeniería genética, carentes de sistema inmunitario propio y a los que se han transfundido células CD4 humanas.

Si el ataque directo del virus no es la única razón que explica la pérdida de células *T*4 en la sangre, ¿qué otros motivos puede haber? Existen varias teorías plausibles, aunque ninguna se ha sometido todavía a comprobación, y cierto es que podrían actuar mecanismos diferentes. Para una de esas hipótesis, las células *T* asesinas exentas iniciarían la destrucción de las células del sistema inmunitario infectadas, entre ellas las *T* coadyuvantes. Otras hipótesis entrañan mayor complejidad. Los anticuerpos que reconocen la gp120 y la gp41 de la envoltura vírica podrían atacar también y alterar a los antígenos de histocompatibilidad de células sanas, deteriorando la función inmunitaria. Esto podría suceder, sugieren algunos, porque la pg120 y la gp41 tienen características similares a los antígenos de histocompatibilidad. Como también cabe la posibilidad alternativa: tales semejanzas indican que la gp120 podría desencadenar un ataque inmunitario sobre células *T*4 sanas.

Otra hipótesis descansa en el estímulo para la división que reciben las células *T* cuando los receptores de su superficie reconocen una proteína extraña sobre otra célula. Los complejos de gp120 y gp41 que se desprenden del VIH, junto con los anticuerpos, pueden unirse a las moléculas CD4 de las células *T*4, oponiéndose a su división: se trata del fenómeno de la anergia.

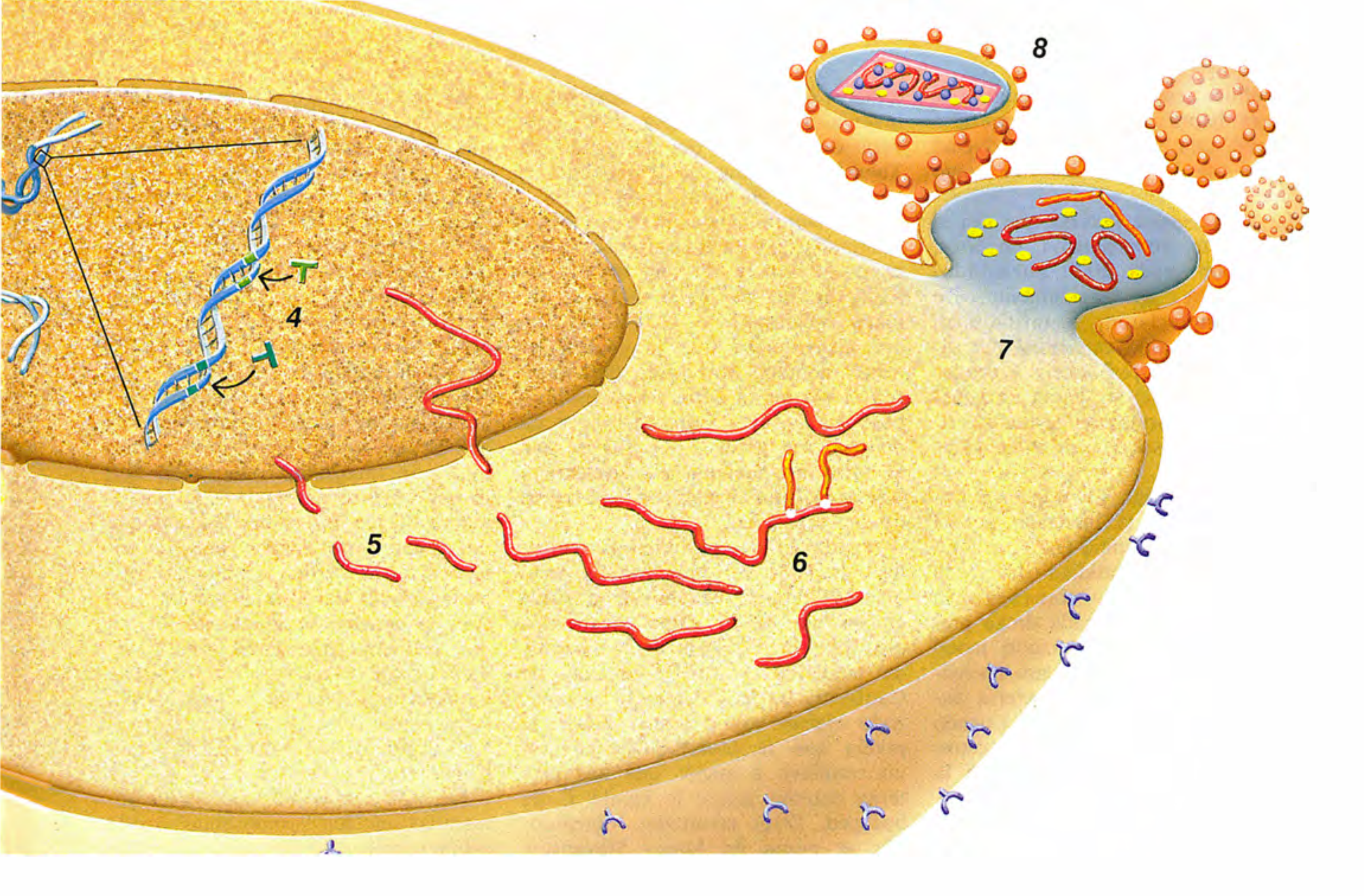
Experimentos recientes apuntan hacia una posibilidad más. Muchas células *T* de personas infectadas por el VIH, aunque no lo estén las células en cuestión, se suicidan cuando son estimuladas por proteínas extrañas, en vez de dividirse, que es lo que les correspondería. Esta función, controlada genéticamente y denominada apoptosis o muerte celular programada, suele darse en el timo y sirve para eliminar células *T* que atacarían a los propios tejidos del organismo. Pero Joseph M. McCune y sus colegas de SyStemix han encontrado pruebas de que la infección por el VIH desencadena una apoptosis generalizada en ratones a los que, carentes de sistema inmunitario, se les han trasplantado células de timo e hígado procedentes de fetos humanos.

Observaron que el VIH producía una pérdida rápida de células tímicas CD4 en el tejido implantado, junto con signos característicos de apoptosis. Un proceso similar podría ocurrir en los seres humanos infectados, lo que explicaría por qué el sida avanza tan velozmente en los lactantes, cuyo sistema inmunitario está desarrollándose. Pero desconocemos qué mecanismos podrían desencadenar una apoptosis desmesurada.

Sean cuales sean éstos, han aparecido indicios importantes sobre el lugar donde se produce gran parte del daño que sufre el sistema inmunitario. Se sabe que las células *T*4 sanguíneas no son el principal lugar de replicación vírica durante la fase asintomática crónica de la infección. Giuseppe Pantaleo, Anthony S. Fauci y sus colegas, del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, han aportado pruebas convincentes de que gran parte del VIH no se replica en la sangre, sino en los múltiples ganglios linfáticos repartidos por todo el organismo. En los ganglios linfáticos convergen las células *T*4, además de otras células inmunitarias como las células *B*, para salir al paso de los invasores extraños.

El equipo de Pantaleo ha demostrado que el VIH destruye gradualmente los ganglios linfáticos. Este descubrimiento induce a pensar que el descenso del número de células *T*4 sanguíneas obedece a una lesión de los ganglios linfáticos. Desde hace tiempo se viene reconociendo que la hinchazón de estos órganos es un signo precoz de infección. Pese a lo cual, y por razones de conveniencia, los investigadores han preferido concentrarse en los recuentos celulares y las cantidades de ARN vírico (un marcador del virus), variables, del torrente sanguíneo.

Tamaño compromiso de los ganglios linfáticos podría resolver cierta



observación desconcertante. Durante la infección crónica inicial, la concentración de ARN vírico presente en el organismo es muy baja, hasta el punto de que acostumbra escaparse a la detección con las técnicas habituales. Conforme se desarrollan los síntomas, dicha cantidad aumenta rápidamente y puede aproximarse a los niveles máximos encontrados durante la fase aguda inicial, antes de que surja la respuesta inmunitaria. Algunos hablan de la posible existencia de algún tipo de señal que provocaría una onda tardía de replicación vírica rápida, precursora de la eclosión sídica; mas los recientes avances técnicos, que han aumentado nuestra capacidad para detectar concentraciones mínimas del virus, descartan, por inverosímil, esa idea.

Aparece, por contra, con toda nitidez una carga vírica importante, que aumenta incesantemente durante la mayor parte de la fase asintomática crónica de la infección. La brusca elevación de la concentración de ARN vírico en sangre, a lo largo de los últimos estadios de la infección, puede atribuirse con mucha mayor probabilidad a la "combustión" de los ganglios linfáticos. Estos órganos contienen células con delicadas proyecciones digitiformes, las células dendríticas foliculares, que, si bien se ocupan de presentar los antígenos a las células *T*4, filtran asimismo varios agentes infecciosos. Los ganglios infectados por el VIH que hayan empezado a fallar ya no podrán eliminar con eficacia el virus, y dejarán que pase a la sangre. Qué causa exactamente la muerte de las células dendríticas foliculares sigue siendo un misterio, pero es posible que el proceso no resulte menos decisivo que la pérdida de células *T*4.

Tal parecer es corroborado por la observación siguiente: antes de que empiece la caída de células *T*4, un subtipo de linfocitos, las denominadas células *T* de memoria, que se encargan de recordar las proteínas extrañas, comienzan a responder de forma anómala a la estimulación y acaban por extinguirse. Se producen otros cambios también. Todos estos fenómenos podrían ser consecuencia de la patología de los ganglios linfáticos.

La merma de células *T*4 en la sangre sería, por ende y a lo sumo, un indicador indirecto de que otra parte del organismo está dañada. De ser esto cierto, resultaría imperioso detener la multiplicación del virus en las primeras etapas de la infección. Se está ahora ensayando una nueva estrategia que consiste en enviar a la sangre moléculas de receptor CD4 que hagan de señuelos. Estas, se argumenta, atraerían a las partículas de VIH, que se adherirían a ellas más que a las células portadoras de CD4. Los resultados obtenidos hasta la fecha han sido decepcionantes, en particular cuando se han empleado cepas naturales del virus. Probablemente, las intervenciones futuras se centrarán en impedir la replicación del virus una vez haya entrado en la célula.

Miles de meticulosos experimentos, muchos de ellos llevados a cabo utilizando cepas de VIH especialmente desactivadas, han demostrado que en el interior de la célula infectada se establece una interacción compleja y cabal entre las proteínas sintetizadas por el ARN vírico y las fabricadas por las células sanas. De interés para el desarrollo de la terapia, está comprobado que, sólo si se satisfacen las condiciones adecuadas, el VIH completará su ciclo vital y soltará su prolífica descendencia, que diseminará la infección.

Como primera medida, el mensaje codificado en las dos hebras del ARN del VIH que acaba de infectar una célula se convierte en ADN por la acción de múltiples moléculas de retrotranscriptasa ligadas al ARN vírico; se trata de un proceso opuesto al de la transcripción normal, que forma ARN a partir de ADN. La transcriptasa inversa recorre el ARN, produciendo una cadena equivalente de ADN conforme va ensamblando

nucleótidos; esa enzima, terminada la primera hebra de ADN, empieza a construir una segunda, para lo cual se sirve de la hebra anterior como molde.

La transcriptasa inversa que usa el VIH comete, en promedio, un error, o mutación, cada 2000 nucleótidos incorporados, aproximdamente. De tamaña imprecisión, o infidelidad, arranca la notable capacidad del virus para oponer resistencia a drogas de diversa índole: no paran de generarse nuevas formas de proteínas víricas en el curso de una infección.

Los fármacos antivíricos para el tratamiento de la infección por el VIH —la azidotimidina (AZT, o zidovudina), la didesoxicitidina (ddC) y la didesoxiinosina (ddI)— obstaculizan la transcripción inversa; cada droga presenta una estructura en cierto modo similar a alguno de los cuatro nucleótidos que la transcriptasa inversa enhebra en la síntesis de ADN. Cuando la enzima coloca un fármaco de éstos, en vez del nucleótido debido, en la hebra de ADN que se está formando, se acabó la síntesis.

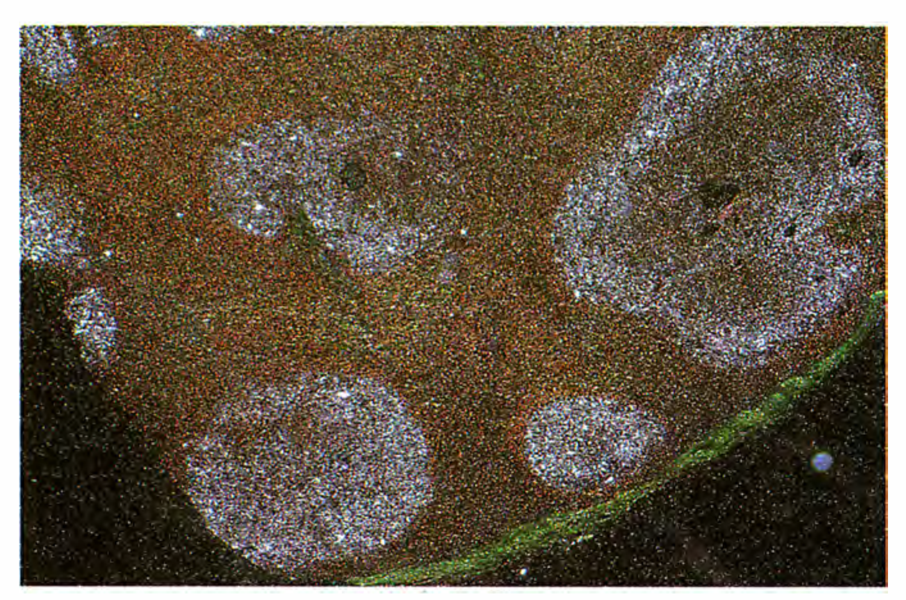
Pero el quid del problema yace en la tasa altísima de mutación; a los pocos meses aparecerán en el organismo variantes de la transcriptasa inversa que fabricarán ADN vírico incluso en presencia de tales fármacos. Esta rápida evolución darwiniana que se produce en el interior de los pacientes, sumada a la toxicidad de los fármacos, explican a buen seguro los beneficios pírricos de la AZT.

Se divisan en el horizonte nuevas terapias que bloqueen la transcriptasa inversa. Así, la "terapia triple convergente", ideada por el grupo de Yung-Kang Chow, de la facultad de medicina de Harvard. Según publicaron en *Nature,* las mutaciones experimentadas por la transcriptasa inversa en presencia de una mezcla de AZT, didesoxiinosina y un tercer fármaco (nevirapina o piridinona) son tan disparatadas que la enzima se torna ineficaz. Más tarde descubrieron cierto punto débil en su estudio, pero los ensayos clínicos siguen en marcha. Me temo, sin embargo, que el virus no sucumbirá fácilmente a fármacos limitados a una sola etapa de su ciclo vital.

A raíz de descubrimientos recientes, se habla de otras formas posibles de bloquear la replicación vírica en sus inicios. El grupo encabezado por Irvin S. Y. Chen, de la facultad de medicina de la Universidad de California en Los Angeles, ha realizado ciertos experimentos donde se revela que la transcripción inversa no concluye a menos que una proteína extraña active la célula *T* del huésped. Otros resultados, obtenidos por el grupo de Mario Stevenson, del hospital clínico de la Universidad de Nebraska, sugieren que, en las células en reposo, la etapa bloqueada es la siguiente en el proceso de replicación. En ella, las dos hebras de ADN producidas por la transcriptasa inversa se integran en los cromosomas de la célula huésped por medio de la integrasa presente en el virión VIH.

De todo ello hemos de sacar una cosa en claro: algo ocurre durante el proceso de activación de la célula *T*4 que resulta decisivo para la integración satisfactoria del virus en la célula huésped. Mientras no está integrado, el VIH permanece inestable en la célula y se desintegra en unos pocos días. Valdría la pena sacarle partido a ese flanco débil del ataque. Varios fármacos inmunosupresores, como la ciclosporina y el FK 506, frenan la activación de las células *T*. Un protocolo de tratamiento que disminuyera de modo intermitente la activación de las células *T* podría evitar la integración del VIH, con lo que se prolongaría la fase asintomática de la infección; tal enfoque no carecería de riesgos, pues ya sabemos cuán crítica resulta la respuesta eficaz del sistema inmunitario para la contención inicial de los virus. La experimentación, quizá con monos infectados por el virus de inmunodeficiencia de simios (VIS), semejante al VIH, podría delimitar riesgos y beneficios de este planteamiento.

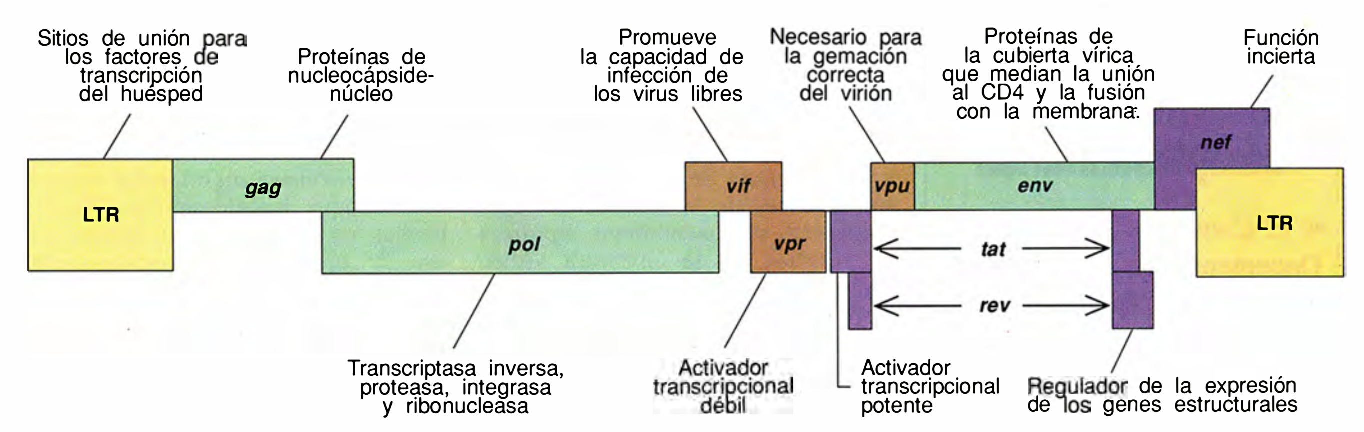
Las dos hebras de ADN vírico integradas en los cromosomas de la célula constituyen un provirus. Que sepamos, a partir de ese momento la infección de las células es permanente. Pero tienen que ejecutarse muchos procesos todavía antes de que la célula produzca nuevos viriones. El VIH es un virus extraordinariamente complejo; algunos retrovirus se las arreglan con tan sólo tres genes, pero él tiene nueve o más, y al menos cinco de ellos son esenciales para la replicación.



4. SE ADMITE QUE LOS GANGLIOS LINFATICOS constituyen un lugar importante de replicación del VIH. En esta sección de un ganglio procedente de un paciente en las primeras etapas de la infección se ha teñido el tejido para mostrar la presencia del virus (*puntos blancos*) en zonas determinadas.

Antes de que los genes del provirus muestren su eficacia, deben plasmarse, por transcripción directa, en copias en ARN que puedan ser leídas por la maquinaria de síntesis proteica de la célula huésped. Esta etapa de transcripción se ejecuta por intervención de enzimas celulares, entre ellas la ARN polimerasa II. Ahora bien, el proceso sólo arrancará si la polimerasa es activada por varios interruptores moleculares que se alojan en dos tramos próximos a los extremos del provirus: sus largas repeticiones terminales. Este requisito es una reminiscencia de la necesidad que tienen muchos genes de los organismos pluricelulares de ser "activados" por proteínas que se unen específicamente a los elementos reforzantes, unas secuencias de control.

Algunas de las proteínas de señalización celular que se enlazan con los elementos reforzantes en las largas repeticiones terminales del VIH



5. LOS GENES VIH están indicados por las posiciones de las barras coloreadas a lo largo del ADN del provirus. Los genes que se solapan utilizan la misma región del ADN, pero son leídos de forma distinta por la maquinaria de síntesis proteica de la célula huésped. Los genes enzimáticos y estructurales se simbolizan en verde; los genes reguladores, en violeta; otros, en marrón. En amarillo, por fin, las repeticiones terminales largas (RTL).

pertenecen a una familia importante, la Nf-κB/Rel. Presentes en prácticamente todas las células humanas, estas proteínas reguladoras intensifican la actividad transcripcional de muchos genes. Merece destacarse que las células aumentan la producción de algunos miembros de esta familia instadas por proteínas extrañas u hormonas controladoras del sistema inmunitario. Parece que el VIH utiliza las proteínas Nf-κ/Rel producidas por la activación de las células inmunitarias para fomentar su propia transcripción.

El virus no siempre se sale con la suya. Con Stefan Doerre y Dean W. Ballard, colaboradores míos, he descubierto que c-Rel, una proteína celular de la familia NF-κB/Rel, obstaculiza la transcripción del VIH. Pero actúa más despacio que los factores que estimulan la transcripción. Resulta claro que el virus consigue su propia transcripción con cadencia suficiente para que se propague la infección. Al principio, el provirus depende de NF-κB y otras proteínas presentes en la célula activada para iniciar su transcripción en ARN. Este proceso, aunque de arranque lento, puede compararse con la rodadura de un canto que en su caída provocase el derrumbe de un número cada vez mayor de cantos, hasta constituirse en avalancha.

Los ARN transcritos a partir del provirus experimentan después un procesamiento complejo por enzimas de la célula. A la infección de la célula por el VIH le siguen dos fases claras de transcripción; en la primera, que dura unas 24 horas, los ARN transcritos, producidos en el núcleo celular, se seccionan en múltiples copias de secuencias más cortas por las enzimas de corte y empalme celulares. Cuando llegan al citoplasma, tienen una longitud de tan sólo 2000 nucleótidos. Estos transcritos cortos de la primera fase determinan las proteínas reguladoras del virus: los genes estructurales que constituyen el resto del genoma se encuentran entre las partes que se dejan detrás.

Uno de los primeros genes víricos que se transcriben, el *tat*, está codificado en los transcritos cortos y produce una proteína reguladora que acelera la transcripción del provirus VIH. Esta proteína actúa enlanzándose a una secuencia específica del ARN vírico llamada TAR. En cuanto la proteína tat se une a la secuencia TAR, se multiplica por mil la velocidad de transcripción del provirus por la ARN polimerasa II. El compuesto Ro 31-8959, obtenido por Hoffmann-La Roche, forma parte de una nueva clase de fármacos inhibidores de la función de tat. Se está evaluando ya su eficacia en ensayos clínicos.

En la misma fase temprana se expresa también *nef*, otro gen regulador, al que se atribuyó la misión de suprimir la transcripción, lo que no parecen corroborar los experimentos. Quizá la proteína nef modifique la célula preparándola para la fabricación posterior de viriones VIH. En cualquier caso, se ve ahora que la producción de nef es necesaria para el desarrollo del sida, un descubrimiento que podría revestir interés si se lograra bloquear la acción de esa proteína.

Vayamos con rev, la tercera proteína reguladora codificada en los primeros transcritos cortos. Sabemos que desempeña un papel esencial en el ciclo vital del VIH. En particular, le compete conformar la maduración de los ARN transcritos de acuerdo con el patrón que domina a las 24 horas de infección celular. La proteína rev se une al ARN vírico en una secuencia que no aparece en los primeros transcritos cortos. Los más largos, que sí contienen la secuencia de unión a rev, están recluidos durante la primera fase en el interior del núcleo. En cuanto la concentración celular de proteína rev alcanza un nivel suficiente, el movimiento de los transcritos y el proceso de corte y empalme empiezan a atenerse al modelo característico de la fase tardía.

En esta segunda fase, salen del núcleo al citoplasma dos nuevas clases de tamaño de ARN: transcritos largos (sin cortar), de unas 9200 bases, y transcritos de longitud media (cortados una sola vez), de unas 4500 bases. Estos transcritos más largos determinan proteínas estructurales y enzimáticas del VIH. La función crucial de rev como interruptor que activa la producción de proteínas estructurales y enzimáticas víricas le convierte en un blanco atractivo para el desarrollo de drogas. Por desgracia, todavía no se ha identificado ningún fármaco exento de toxicidad que bloquee la acción de la proteína rev.

Nada más instalarse en el citoplasma los transcritos largos y medios, comienza la maquinaria de síntesis proteica de la célula a construir los componentes del nuevo virión. El gen vírico *gag* determina las proteínas del núcleo; *pol* codifica la transcriptasa inversa, la proteasa, la integrasa y la ribonucleasa; y *env*, las dos proteínas de la envoltura. Se producen también otras tres proteínas, codificadas en los transcritos largos por los genes *vpr*, *vif* y *vpu*. Sus efectos sobre la capacidad de infección no acaban de quedar claros; tal vez los dos últimos tengan alguna función en el ensamblaje de los nuevos viriones. Sí parece que los tres influyen en las propiedades patológicas del VIH.

Los precursores recién formados de las proteínas que constituirán el

núcleo de los nuevos viriones se agregan en el citoplasma, junto con copias completas del ARN vírico y los precursores de sus enzimas asociadas. Se desplazan luego todos a la superficie de la célula y emergen a través de la membrana, donde adquieren sus membranas lipídicas y proteínas de la envoltura vírica. Durante esta etapa final del ensamblaje, se activa la proteasa vírica y corta los precursores para completar las proteínas del núcleo y las enzimas. Conocemos la estructura de la proteasa y la de la transcriptasa inversa; se han diseñado fármacos para bloquear su acción. Asimismo, se están realizando ensayos de los inhibidores de la proteasa del VIH; es de esperar que pronto nos lleguen sus resultados.

No hemos de caer en la euforia. Hace cinco años, no se vislumbraba un tratamiento satisfactorio del sida; tampoco hoy se la divisa en el horizonte. Pero anima mirar hacia atrás y comprobar cuánto hemos aprendido en estos doce últimos años. Me atrevo a afirmar que, para cuando se cumpla el vigésimo aniversario de la epidemia, contaremos con terapias antivíricas mucho mejores; abrigo la sospecha, fundada, de que serán combinaciones de fármacos dirigidos contra diferentes partes del ciclo vital del VIH.

Menos motivos hay para el optimismo en lo que se refiere al desarrollo más o menos inmediato de una vacuna profiláctica del VIH. La capacidad del virus para mutar rápidamente y eludir por otros medios las respuestas inmunitarias plantea un serio obstáculo. Los ensayos clínicos han demostrado que las vacunas constituidas por varias proteínas víricas, principalmente las de la envoltura, pueden mejorar las respuestas inmunitarias humanas al virus en las pruebas de laboratorio, pero ello dista mucho de reflejar una protección satisfactoria contra la infección. Aun cuando una campaña de vacunaciones pudiera reforzar la inmunidad, las razones económicas harían inviables, sin duda, medidas de ese tipo en los países subdesarrollados, el segmento de población donde el VIH se propaga ahora con mayor rapidez.

Pero existen luces para la esperanza. El grupo de Ronald C. Desrosiers, de la Universidad de Harvard, ha sintetizado una vacuna que protege a los monos rhesus contra la infección por VIS. Desrosiers utilizó como vacuna una cepa viva de VIS cuyo gen *nef* había sido artificialmente desnaturalizado. El virus resultante establece una infección persistente de bajo nivel que estimula una respuesta inmunitaria vigorosa sin provocar enfermedad alguna. Quizá se consiga algo similar con el VIH, aunque son aterradores los problemas de inocuidad que rodean el uso de una vacuna atenuada, pero viva, del VIH.

Podrían adoptarse planteamientos aún más arriesgados en la terapéutica del VIH. David Baltimore, de la Universidad Rockefeller, que compartió el premio Nobel de 1975 por el descubrimiento de la transcriptasa inversa, ha sugerido introducir en las células *T* del infectado un gen que confiriese resistencia a la agresión vírica. Esta forma de terapia genética por "inmunización intracelular" pudiera llegar en el próximo siglo de la mano del avance de la técnica. Ya se han identificado algunos genes VIH mutantes que dotan de inmunidad a las células *T* en cultivo.

Carecemos todavía de sistemas de expresión y liberación génica que permitan la aplicación generalizada de semejantes técnicas. Si pudiera desarrollarse un sistema de inyección de genes protectores, este método podría ser práctico, con una buena relación entre eficacia y coste incluso para los países subdesarrollados. Esta vía merece investigación.

Queda mucho por aprender sobre el virus y deben redoblarse los esfuerzos para educar a la población sobre el comportamiento del mismo. Nada mejor a fin de cuentas que evitar su transmisión.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

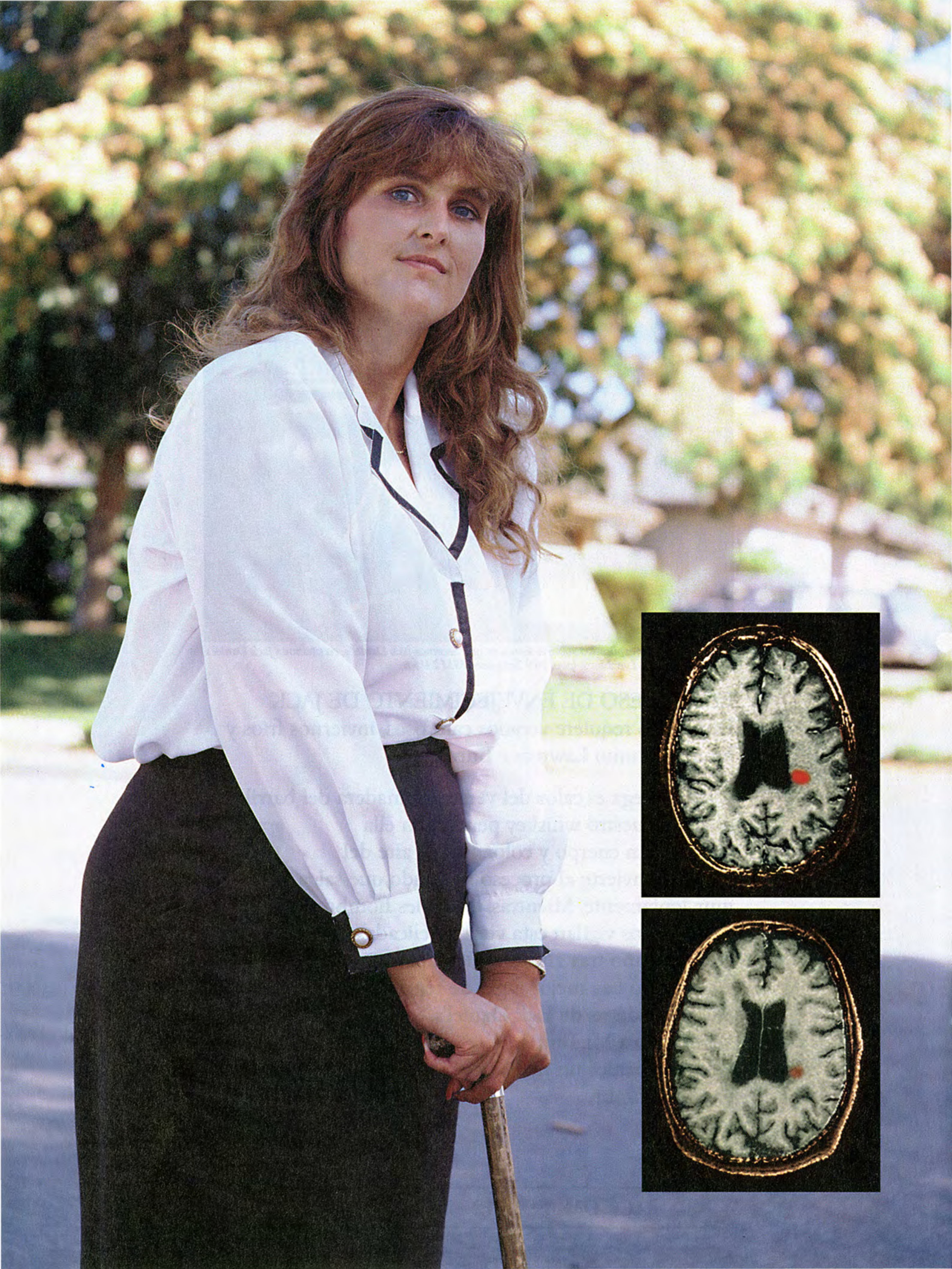
THE MOLECULAR BIOLOGY OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 INFECTION. Warner C. Greene en *New England Journal of Medicine*, vol. 324, n.º 5, páginas 308-317; 31 de enero de 1991.

MOLECULAR INSIGHTS INTO HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE-1 PATHOGENESIS. Mark B. Feinberg y Warner C. Greene en *Current Opinion in Immunology*, vol. 4, n.º 4, páginas 466-474; agosto de 1992.

HIV INFECTION IS ACTIVE AND PROGRESSIVE IN LYMPHOID TISSUE DURING THE CLINICALLY LATENT STAGE OF DISEASE. Giuseppe Pantaleo *et al.* en *Nature*, vol. 362, n.º 6418, páginas 355-358; 25 de marzo del 1993.

HOW DOES HIV CAUSE AIDS? Robin A. Weiss en *Science*, vol. 260, páginas 1273-1279; 28 de mayo de 1993.

SCIENTIFIC AND SOCIAL ISSUES OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS VACCINE DEVELOPMENT. B. F. Haynes en *Science*, vol. 260, páginas 1279-1286; 28 de mayo de 1993.



Autoinmunidad

Una reacción anómala contra el propio cuerpo es la causa de la esclerosis múltiple, la diabetes juvenil y otras enfermedades crónicas. Se vislumbran ya algunas terapias prometedoras

Lawrence Steinman

El sistema inmunitario distingue entre amigos y enemigos. Por ello hace caso omiso de las moléculas del propio cuerpo y ataca a los invasores foráneos. Desgraciadamente, las armas inmunológicas se vuelven a veces contra uno mismo y provocan enfermedades graves, la muerte incluso. Las enfermedades de autoinmunidad pueden afectar a cualquier órgano, si bien algunos se ven afectados con más frecuencia que otros: la sustancia blanca del cerebro y de la espina dorsal, en la esclerosis múltiple; los revestimientos de las articulaciones, en la artritis reumatoide; las células secretoras de insulina, en la diabetes mellitus juvenil. Otras enfermedades autoinmunitarias destruyen las conexiones entre nervios y músculos (miastenia gravis), hiperproducen hormona tiroidea en la glándula tiroides (enfermedad de Graves), producen ampollas en la piel (pénfigo vulgar) o destruyen los riñones y otros órganos (lupus eritematoso sistémico).

El 5 % de los adultos de Europa y América del Norte —dos tercios de ellos mujeres— padecen una enfermedad de autoinmunidad, a menudo más de una a la vez. La población afectada podría ser mayor si, como piensan algunos, la autoinmunidad desempeña un papel secundario, aunque importante, en la aterosclerosis, enfermedad que provoca la mitad de las muertes en el mundo occidental. No obstante, si esto es cierto, quizá se trate de una circunstancia esperanzadora, pues se progresa con gran celeridad en el estudio de las causas de la autoinmunidad.

A lo largo de los últimos doce meses, los ensayos clínicos de tres tratamientos experimentales de la esclerosis múltiple han proporcionado resultados esperanzadores. Se ha inducido tolerancia a las proteínas de mielina con dosis orales de mielina; un anticuerpo monoclonal producido por ingeniería genética y una sustancia natural, el interferón beta, han cortado procesos inflamatorios y bloqueado las recaídas, disminuyendo con ello el avance de la enfermedad. Pequeñas cantidades de insulina, administradas con el mismo propósito, han retrasado, y en algunos casos quizás impedido, la aparición de diabetes en niños con alto riesgo de contraer esa enfermedad. Estos logros mueven a pensar que los avances en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria pueden beneficiar al de todas las demás.

1. KIM KENT padece esclerosis múltiple, enfermedad que produce invalidez y en la que el sistema inmunitario ataca la sustancia blanca del sistema nervioso central. En la imagen por resonancia magnética (*arriba*) se ven unas lesiones características. La inflamación remite tras el tratamiento con anticuerpos contra la CD4, una molécula de las células *T* que dirigen el ataque (*abajo*).

La historia clínica de Kim Kents, que padece esclerosis múltiple, revela muchos aspectos de las enfermedades autoinmunes. Tiene 26 años y trabaja en una agencia de viajes, en California. Notó los primeros síntomas hará cinco años: hormigueos en las piernas y dolores en los brazos. Una prueba de resonancia magnética puso de manifiesto la existencia de lesiones en la sustancia blanca, donde se alojan las largas fibras nerviosas que portan el flujo, aferente y eferente, de información al cerebro. Le diagnosticaron esclerosis múltiple. Un año después, sufrió un episodio de visión doble, que duró una semana, y al año siguiente empezó a tener problemas de equilibrio al andar. Empezó a usar bastón, sobre todo cuando se cansaba. Ahora, sus principales problemas son la falta de equilibrio, los hormigueos en las piernas y una falta de fuerza en el brazo derecho que le dificulta la escritura.

En 1991, Kim comenzó a participar en los ensayos de un fármaco que actúa sobre uno de los elementos fundamentales de la respuesta inmunitaria. El primer mes recibió tres infusiones intravenosas de un anticuerpo, producido por ingeniería genética, contra la CD4, molécula presente en ciertas células *T*. Más recientemente, se ha sometido a terapia una vez cada cuatro meses. Como resultado de ello, sus células *T* CD4 han disminuido muy por debajo del nivel normal. Sin embargo, otros componentes del sistema inmunitario siguen operando con normalidad. Kim no ha sufrido infecciones. Sus síntomas permanecen estables, con fortalecimientos transitorios de la mano derecha y períodos ocasionales de mejoría en su caminar. Ahora sólo utiliza el bastón cuando pasea fuera de casa. Su resonancia magnética más reciente muestra una mejoría general, con una apreciable regresión en muchas de las lesiones y claras muestras de reparación en la sustancia blanca. Sin embargo, han aparecido algunas lesiones que antes no tenía.

Como ocurre en la mayoría de las enfermedades de autoinmunidad, en la de Kim hay factores genéticos muy claros: estudios con gemelos monocigóticos —o idénticos— demuestran que, cuando uno de los gemelos contrae esclerosis múltiple, la probabilidad de que el otro la contraiga también es del 30 %. La enfermedad suele presentarse a principios de la edad adulta, con frecuencia algunas semanas después de una enfermedad sin importancia.

LAWRENCE STEINMAN es profesor de ciencias neurológicas y pediatría en la facultad de medicina de la Universidad de Stanford. Es también director científico de inmunología en Neurocrine Biosciences, Inc., en La Jolla.

Tiende a manifestarse también después de un embarazo. Períodos de remisión alternan con episodios agudos de empeoramiento en casi la mitad de los pacientes. En el resto, la enfermedad sigue un desarrollo progresivo continuo.

Empezamos ya a tener una visión general de las causas de la esclerosis múltiple. Las células autorreactivas, que deben ser eliminadas o silenciadas en el timo durante el desarrollo, escapan y se dispersan por todo el cuerpo. Es posible que el timo cometa fallos si no entra en contacto con una cantidad suficiente de autoantígenos, en especial con las proteínas que de ordinario están confinadas en determinados órganos, el cerebro, por ejemplo. La respuesta autoinmunitaria puede deberse también a la acción de microorganismos que mimetizan la estructura de los autoantígenos, en particular si esos antígenos no han pasado por el timo durante el desarrollo.

Los linfocitos autorreactivos emigran desde el timo, nódulos linfáticos y bazo hasta el torrente sanguíneo, y de aquí a todos los órganos del cuerpo, donde liberan agentes químicos que dañan a los tejidos. El conocimiento de este esquema general de funcionamiento permite diseñar procedimientos para eliminar o silenciar las células autodestructivas.

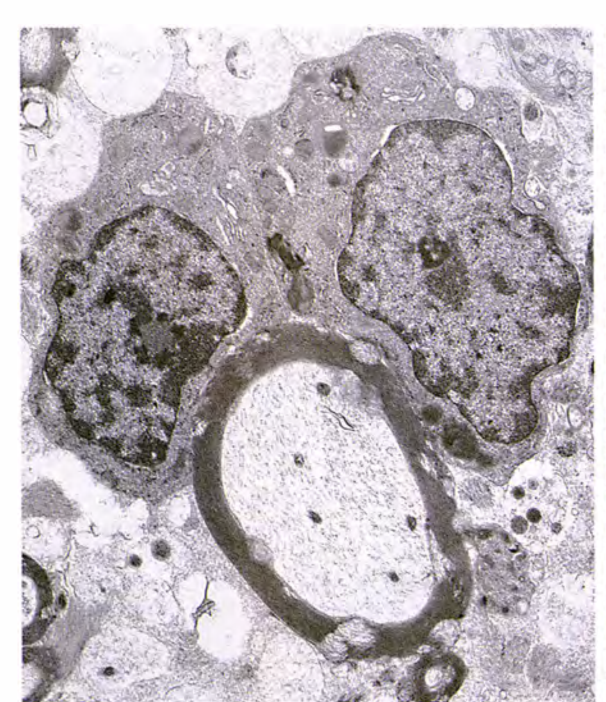
Los investigadores se preguntaron durante mucho tiempo si la autoinmunidad era la causa de la esclerosis múltiple. No hubo, sin embargo, pruebas claras hasta 1982, cuando el grupo de Cedric S. Raine encontró células inmunitarias en la sustancia blanca de algunos pacientes. Lo que observaron no difería de una simple inflamación: la mayoría de las células inmunitarias eran linfocitos *T* —procedentes del timo—; el resto, con la excepción de unos pocos linfocitos *B* —procedentes de la médula ósea—, células carroñeras, o macrófagos. Cada tipo celular cumple una misión específica en la destrucción de la vaina de mielina que aísla a la fibras nerviosas, confiriéndoles una coloración blanquecina.

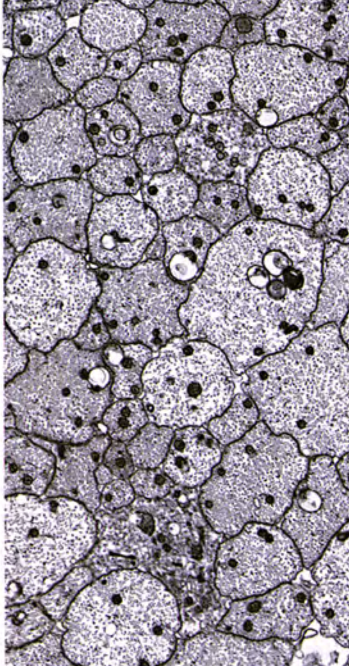
¿Qué hacían esas células en la sustancia blanca? ¿Cómo atravesaron la barrera hematoencefálica, que cierra el paso a los componentes del sistema inmunitario? Para dar respuesta a la primera pregunta ha habido que estudiar las células *B* y *T*, en particular sus receptores —las estructuras con las que reconocen a los antígenos—.

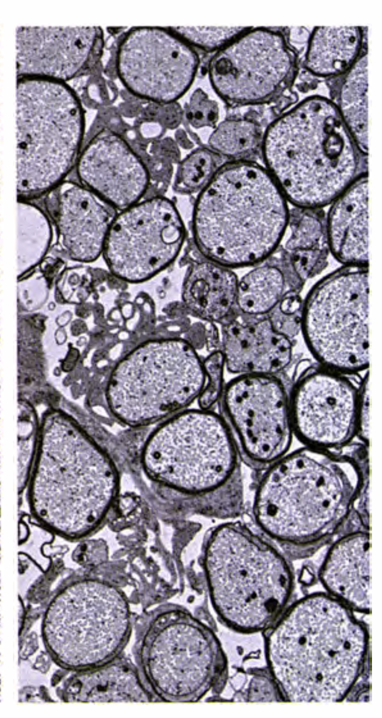
El análisis de los receptores antigénicos de las células *B* reveló que el líquido espinal de pacientes con esclerosis múltiple presentaba un elevado contenido de anticuerpos, la mayoría producidos por unos pocos clones de células *B*. A principios de los años ochenta, el equipo de Claude C. A. Bernard demostró que algunos de esos anticuerpos aceleraban la destrucción del componente principal de la vaina de mielina: la proteína básica.

Los anticuerpos de las células *B* no atacan directamente a la proteína, sino a las células oligodendrogliales donde se produce. Para llevar a cabo su tarea, los anticuerpos se unen a ciertas enzimas de la sangre, el complemento, formando así el llamado complejo atacante. El grupo de D. Alistair S. Compston ha hallado complejos con cinco componentes de complemento en el fluido cerebroespinal de pacientes con esclerosis múltiple. Los complejos se fijan específicamente a la membrana de las células oligodendrogliales, entorpecen el bombeo de iones de calcio hacia el exterior y provocan así la destrucción de las células.

La función de las células *T* fue más difícil de dilucidar, ya que, a diferencia de los anticuerpos, sólo reconocen a su diana —un péptido, o fragmento de proteína— cuando va engarzada a un antígeno linfocitario humano, o HLA. (Estas proteínas se instalan en la membrana celular, y presentan antígenos a las células *T* para que no se las considere enemigas, a modo de contraseñas). Pero las moléculas de HLA no suelen expresarse en concentración apreciable







2. DESMIELINACION y sus distintos planos de desarrollo. Los macrófagos atacan directamente la mielina (*izquierda*), presentando fragmentos de la proteína en su superficie para que sea reconocida por las células *T*. Estas secretan citocinas, como el factor de necrosis tumoral. También estimulan a las células *B* para que sinteticen anticuerpos, que destruyen a las células oligodendrogliales, reparadoras, en condiciones normales, de la mielina. Es posible revertir la desmielinación resultante (*centro*) si se trasplantan células oligodendrogliales nuevas (*derecha*).

en el sistema nervioso. En la esclerosis múltiple, sin embargo, su presencia en la sustancia gris se debe al interferón gamma, una de las señales químicas que utilizan las células del sistema inmunitario para comunicarse.

Se descubrió esta conexión por accidente, mientras se ensayaban las posibilidades terapéuticas del interferón gamma contra la esclerosis múltiple. El fármaco no sólo no aliviaba al paciente, sino que producía parálisis recurrente. Se suspendieron las pruebas clínicas. Con todo, los resultados fueron esclarecedores. Demostraron que las infecciones víricas y otras situaciones de estrés podían agravar la enfermedad a causa de la secreción del interferón gamma que provocan en el cerebro. En las células de esa región aparecen entonces moléculas de HLA, que normalmente no se expresan allí.

En 1983, Gian Franco Bottazzo y Marc Feldmann dieron fe de la existencia de ese proceso en el cerebro (esclerosis múltiple), en los revestimientos de las articulaciones (artritis reumatoide) y en el páncreas (diabetes juvenil). La expresión aberrante de moléculas de HLA explicaba por qué el interferón gamma agravaba la esclerosis múltiple. Daba además pie al diseño de nuevas terapias experimentales, basadas en agentes capaces de bloquear la expresión de los HLA en los sitios afectados por la enfermedad de autoinmunidad.

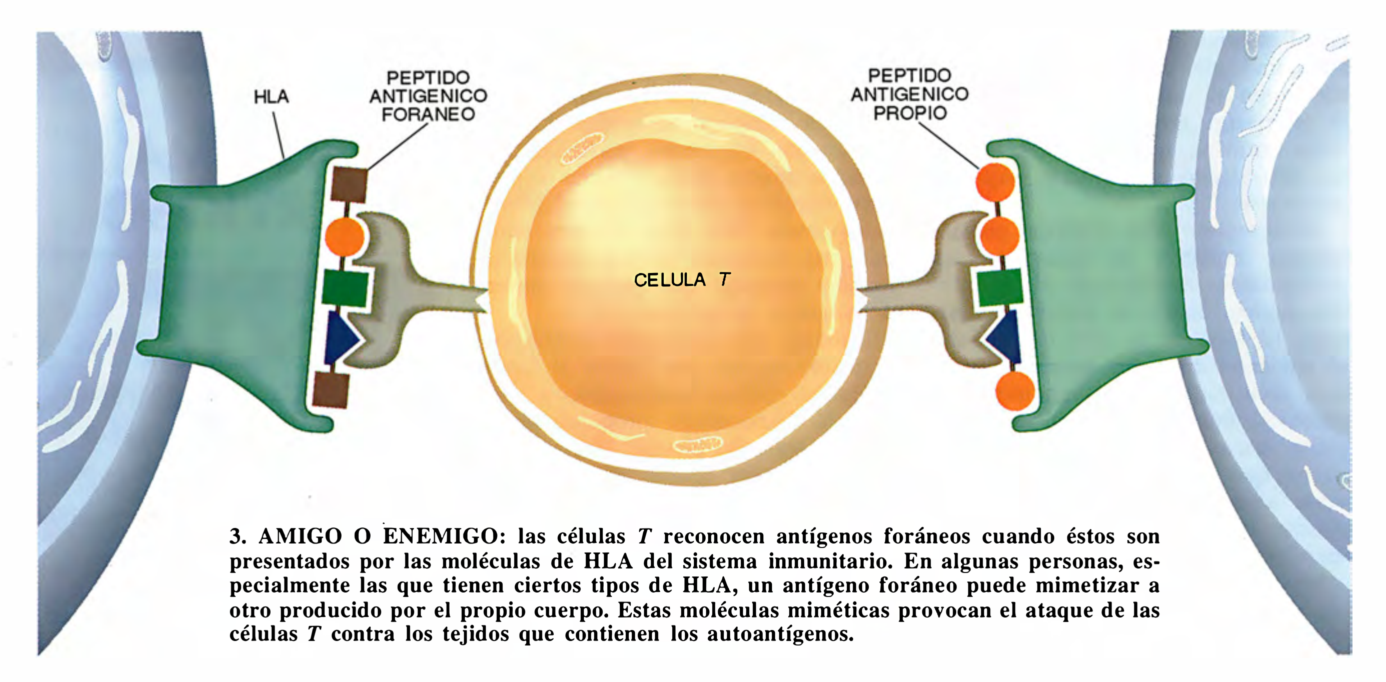
Antes de acometer esas terapias, era preciso, no obstante, identificar el objetivo de las células *T* en la sustancia blanca. Para ello, había que inferir la estructura del receptor de la célula *T* a partir de la secuencia de los genes que la cifran. A diferencia de otros genes, los del receptor de la célula *T* se reordenan con respecto a la seriación heredada en los cromosomas. Era, pues, necesario extraer y analizar genes de células *T* individuales. La tarea, imponente, se suavizó a mediados de los ochenta, cuando Kary B. Mullis desarrolló la reacción en cadena de la polimerasa, por la que acaba de recibir el premio Nobel.

Esta técnica fue de inapreciable utilidad para el equipo formado por Bernard, Jorge R. Oksenberg, Michael A. Panzara y yo mismo, de la facultad de medicina de la Universidad de Stanford, y Ann B. Begovich y Henry A. Erlich, de la Cetus Corporation. Durante los años 1989 y 1992 analizamos ARN de linfocitos presentes en las inflamaciones de los cerebros de pacientes con esclerosis múltiple. Tras secuenciar un grupo de receptores de células *T* pudimos inferir cuál era su diana: el complejo antigénico formado por un fragmento particular de proteína básica de la mielina y una parte específica del receptor del HLA, su molécula DR2. Encontramos también una secuencia de tres aminoácidos del receptor que parecía unirse al complejo antigénico.

Trabajos independientes realizados al mismo tiempo por Daniel P. Gold y Halina Offner-Vandenbark y Arthur A. Vandenbark proporcionaron otra información crucial. Hallaron el gen de receptor celular reorganizado, el mismo triplete de aminoácidos en el sitio de unión y el mismo fragmento de proteína básica de mielina en un modelo animal de la esclerosis múltiple: la encefalomielitis alérgica experimental (EAE). Esos resultados, muy notables, demostraron la utilidad del modelo, que se crea inmunizando a los animales contra la proteína básica de la mielina y produce los mismos síntomas clínicos de la esclerosis múltiple: parálisis y desmielinación. El modelo servía, por tanto, para comprobar la eficacia de las terapias destinadas a combatir enfermedades humanas.

¿Qué predispone a las células *T* contra uno mismo? A menudo, la aparición de la enfermedad autoinmunitaria va precedida de una infección. Por esa razón se han analizado con detalle las tácticas que suelen utilizar los patógenos para eludir a las células *T*. Según todos los indicios, interviene el mimetismo molecular, una adaptación evolutiva por la cual virus y bacterias se aprestan a confundir al cuerpo para tener vía libre. El mimetismo opera mostrando al sistema inmunitario fragmentos de aminoácidos que parecen del propio cuerpo. Por ejemplo, el adenovirus de tipo 2 tiene secuencias de aminoácidos similares a las que posee el fragmento crucial de la proteína básica de mielina. El sistema inmunitario, que responde por rutina a la presencia de estos virus, llega a atacar su propia mielina.

La respuesta inmunitaria puede desencadenarse aunque el mimetismo molecular no sea muy fiel. Anand Gautam y Hugh O. McDevitt provocaron parálisis en ratones exponiéndolos a fragmentos cortos de 10 aminoácidos, de los cuales sólo 5 eran realmente idénticos a la proteína básica de la mielina. Robert S. Fujinami y Michael B. A. Oldstone demostraron que la polimerasa del virus de la hepatitis B contenía un fragmento



3. AMIGO O ENEMIGO: las células *T* reconocen antígenos foráneos cuando éstos son presentados por las moléculas de HLA del sistema inmunitario. En algunas personas, especialmente las que tienen ciertos tipos de HLA, un antígeno foráneo puede mimetizar a otro producido por el propio cuerpo. Estas moléculas miméticas provocan el ataque de las células *T* contra los tejidos que contienen los autoantígenos.

de 6 aminoácidos idénticos a una parte de la molécula de proteína básica que produce la EAE en ratones. Cuando inmunizaron conejos con esa parte del virus, los animales desarrollaron inflamaciones en sus cerebros.

Estas investigaciones sugieren que el mimetismo molecular entre virus o bacterias y uno mismo podría ser crítico a la hora de iniciar la respuesta autoinmunitaria. Las cicatrices de las válvulas auriculoventriculares que dejan las fiebres reumáticas podrían ser secuela de la reacción cruzada entre la miosina y un componente de la proteína M de la pared celular de la bacteria estreptocócica hemolítica. En roedores, la inmunización con *Mycobacterium tuberculosis* induce inflamaciones en las articulaciones. Esta enfermedad, parecida a la artritis reumatoide, podría deberse a la similitud estructural que existe entre una proteína nuclear del cartílago y la tuberculosis.

Obviamente, no todos los que reaccionan con el adenovirus de tipo 2 presentan una respuesta inmunitaria a la proteína básica de la mielina y desarrollan esclerosis múltiple. La causa parece residir en el tipo de HLA que tenga cada uno. Las moléculas HLA determinan exactamente qué fragmentos de patógeno se exponen en la superficie celular para su presentación a la célula *T*. Un determinado HLA puede unirse con un fragmento mimético y presentarlo al sistema inmunitario, mientras que otra puede unirse con un fragmento del patógeno sin mímesis alguna de elementos del organismo. En este último caso, el patógeno es atacado, pero no se viola la autotolerancia.

Las personas que portan el tipo HLA-DR4 tienen una probabilidad seis veces mayor de contraer la artritis reumatoide. Las que portan HLA-DR2 presentan una probabilidad cuatro veces mayor de heredar la esclerosis múltiple. La diabetes mellitus juvenil afecta al 0,2 % de la población estadounidense, pero es aproximadamente 20 veces más frecuente en los blancos que incorporen los genes HLA-DR3 y HLA-DR4. Mas, como ocurre en todas las enfermedades autoinmunes, los genes por sí solos no causan la enfermedad. El 5 % de los que sufren diabetes juvenil no porta esos genes, y el 5 % de la población sana tiene los dos. Incluso los hermanos gemelos de personas que padecen la enfermedad la contraen sólo el 50 % de las veces. El lupus eritematoso sistémico ha sido asociado también con ciertos tipos de HLA, aunque en este caso la tasa de concordancia entre gemelos es sólo del 25 %. Algunos tipos de HLA predisponen a varias enfermedades autoinmunitarias, y ello explica por qué las personas con miastenia gravis, por ejemplo, tienen una probabilidad del 30 % de contraer además la enfermedad de Graves.

Los genes pueden conferir también protección contra enfermedades de autoinmunidad. En 1987, McDevitt, John I. Bell y John A. Todd observaron que la resistencia a la diabetes juvenil guardaba correlación con la presencia del aminoácido aspartato en la posición 57 de la cadena HLA-DQ beta, una de las dos estructuras que forman la proteína HLA. Erlich realizó el mismo descubrimiento de forma independiente. Curiosamente, entre los japoneses, la mayoría de los cuales portan precisamente ese tipo de HLA, la incidencia de diabetes juvenil es sólo el 5 % de la observada en los Estados Unidos. Por contra, las cadenas HLA-DQ beta con serina, alanina o valina en la posición 57 están asociadas con un alto riesgo de diabetes juvenil. Estas correlaciones entre HLA y enfermedades son en parte resultado de que una determinada molécula de HLA presente o no un fragmento de algún patógeno que mimetice un componente del propio cuerpo.

La autoinmunidad, cualquiera que sea su inicio, debe constituir algo más que la mera sublevación de un ejército de células *T*. Las células han de viajar desde el timo y bazo hasta la sangre, y de allí al órgano diana. En este intrincado mecanismo de encauzamiento hacia su destino final participan tres categorías de moléculas. El movimiento a través de las paredes de los vasos sanguíneos parece ser el mismo en las enfermedades de autoinmunidad que en la respuesta inflamatoria normal a las infecciones. El proceso de encaminamiento está mediado por miembros de la familia de supergenes de las inmunoglobulinas, el receptor de las células *T* y las proteínas CD4 y CD8.

Ocurre como sigue. Una vez llegan a su lugar de alojamiento, los leucocitos —principalmente células *T*— ponen pie con la ayuda de unas moléculas de adhesión intracelulares, las integrinas. Estas moléculas, situadas en las células *T*, portan receptores que recuerdan a las cintas velcro. La otra mitad del velcro son contrarreceptores que pertenecen a la familia

de supergenes de las inmunoglobulinas. Los contrarreceptores sobresalen del endotelio de los vasos sanguíneos por puntos que han estado expuestos a citocinas (interferón gamma, factor de necrosis tumoral, etc.).

Las citocinas son sintetizadas *in situ* por células *T* activadas y macrófagos. Cuando una célula *T* se desplaza por un vaso sanguíneo y encuentra un contrarreceptor, se pega a él. Al hacerlo, secreta proteasas, que son enzimas que coadyuvan a crear un hueco en el vaso sanguíneo y permiten además el estiramiento del citoesqueleto de las propias células *T* para que así puedan abrirse camino a través del paso creado. Los leucocitos atraviesan de esta forma la barrera hematoencefálica (esclerosis múltiple), penetran en el revestimiento sinovial (artritis reumatoide) y proceden análogamente para las demás enfermedades autoinmunitarias.

La destrucción comienza cuando una célula *T* encuentra su antígeno unido a la hendidura de una molécula de HLA y libera proteínas y péptidos, entre ellos el factor de necrosis tumoral, un compuesto químico emparentado con él, la linfotoxina, y el interferón gamma. De estas sustancias se sabe que son la causa inmediata de la desmielinación. A continuación, los macrófagos aceleran el proceso, en parte secretando factor de necrosis tumoral, en parte mediante un ataque directo. Raine y John Prineas han demostrado que los macrófagos arrancan fragmentos de mielina de la capa que recubre los axones nerviosos.

Podría suponerse que la enfermedad autoinmunitaria, una vez iniciada, procede sin interrupción. Sin embargo, en la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la miastenia gravis se alternan los períodos destructivos y las remisiones. En todas esas enfermedades, el patrón de recaídas guarda estrecha correlación con tres factores ambientales: hormonas femeninas, infecciones y estrés.

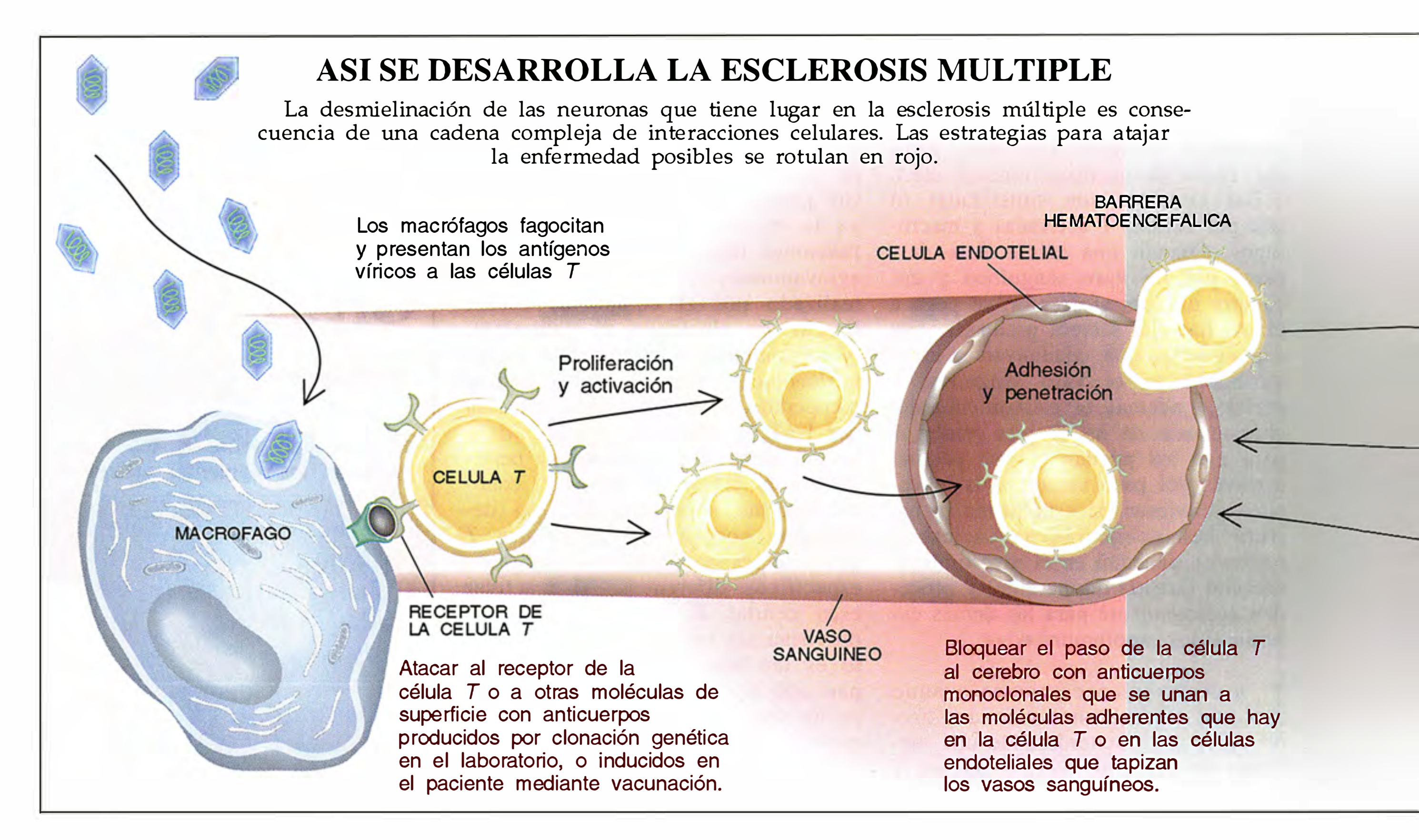
Desde hace tiempo se sabe que las enfermedades autoinmunitarias revisten por lo general mayor gravedad en las mujeres que en los hombres. Howard S. Fox aporta una explicación. Ha demostrado que una hormona femenina, el estrógeno, estimula una secuencia de ADN que a su vez estimula a otros genes cercanos, que transcriben interferón gamma. Por tanto, el estrógeno insta la síntesis de interferón gamma, que a su vez, como hemos visto, coadyuva a inducir el proceso autoinmunitario.

En el empeoramiento de la enfermedad autoinmunitaria, los microorganismos no se comportan igual que en la génesis de la misma. El mimetismo molecular no hace que el cuerpo se torne más sensible a uno de sus propios componentes de lo que ya lo es. Tienen que ser otras las funciones microbianas culpables del agravamiento. Un estudio de la EAE realizado por el equipo de Stefan Brocke ha elucidado su naturaleza. Al administrarles enterotoxina B estafilocócica a ratones que se habían recuperado de una parálisis inducida por EAE, se producía una recaída a las 48 horas. Esa enterotoxina pertenece a la clase de sustancias conocidas como superantígenos, así designados porque activan células *T* que sólo responden a otros antígenos específicos diferentes. Al reactivar esas células *T*, los superantígenos provocan las inflamaciones. Su efecto es tan amplio porque interaccionan con el receptor de la célula *T* en un sitio distinto del que reconoce específicamente al antígeno normal.

Sólo las células *T* "estimuladas" por un autoantígeno encontrarán el camino hacia su destino. Brian L. Kotzin y Philippa Marrack han demostrado que ciertas células *T* que portan un receptor específico se concentran en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide, lo que conlleva una carencia de las mismas en el torrente sanguíneo. Según Kotzin y Marrack, estas células *T* autoinmunitarias son activadas por los superantígenos, tras lo cual atacan a las articulaciones y proliferan en los tejidos sinoviales, donde las selecciona algún antígeno específico todavía desconocido.

Es posible que una situación de estrés —por enfermedad o trauma— agrave la enfermedad autoinmunitaria porque afecte a dos glándulas cerebrales, el hipotálamo y la pituitaria, que secretan en esas circunstancias hormonas que propician la inflamación. Pueden, además, intervenir los nervios mediante la inervación directa de las glándulas linfáticas y las células inmunitarias presentes en los órganos.

La inflamación estimula la liberación de citocinas, que viajan hasta las glándulas cerebrales y hacen que éstas secreten el factor liberador de la corticotropina. Este neuropéptido ejerce dos efectos contrapuestos: aumenta la actividad de las células inmunitarias en el lugar donde se produce la inflamación y al mismo tiempo actúa sobre las glándulas adrenales estimulando la producción de gluco-



corticoides que detienen la inflamación. Para bloquear el efecto inflamatorio del factor liberador de la corticotropina se recurre a la administración de fármacos que, como los anticuerpos, se anclen en el factor y lo neutralicen.

En la esclerosis múltiple, sobre todo durante la infección, es posible que las células de la glía (que cumplen una función de apoyo a las neuronas) produzcan citocinas (factor de necrosis tumoral, interleucina-1) en el propio cerebro. A estas citocinas pueden unirse otras sintetizadas fuera del cerebro y trasladadas hasta allí a través de ciertos puntos críticos de la barrera hematoencefálica. (Esos procesos son muy importantes en la etiología de la fiebre común: la infección hace que los macrófagos produzcan interleucina-1, que entra en el hipotálamo a través de una abertura de la barrera hematoencefálica en el área preóptica, lo que provoca un aumento de la temperatura corporal.)

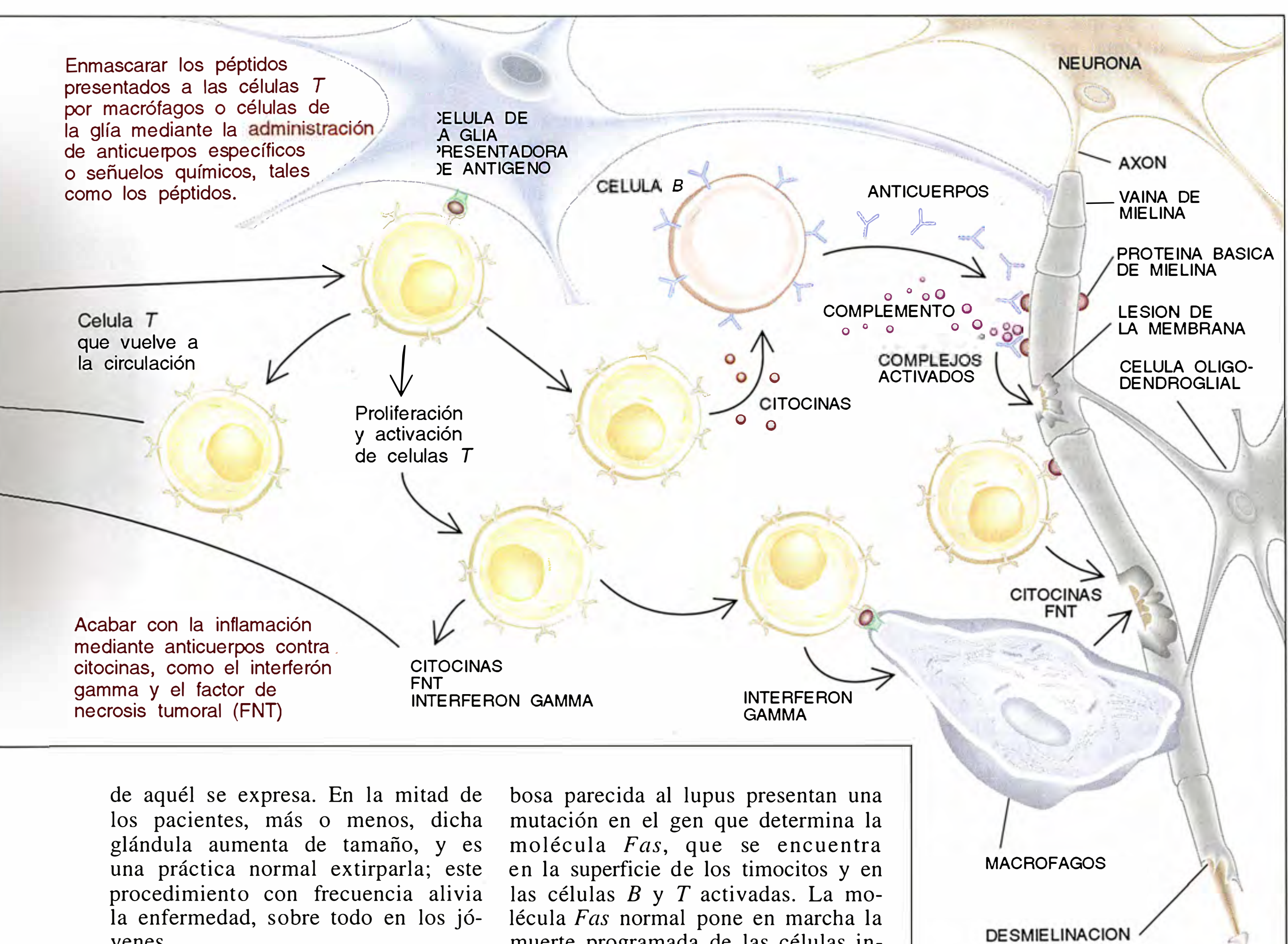
Se sospechaba desde hacía tiempo que el sistema nervioso desempeñaba un papel en la inmunidad, pero no han existido pruebas sólidas de ello hasta hace pocos meses. El grupo de Richard G. Granstein ha demostrado que los nervios pueden liberar ciertos neuropéptidos en la piel, lo que afecta a la intensidad de la respuesta inmunitaria local. Es posible que la psoriasis —una enfermedad indudablemente autoinmunitaria, que empeora cuando quien la padece sufre ansiedad— posea este mismo tipo de regulación local.

Hasta ahora, las investigaciones se han concentrado en las rutas hormonales que vinculan el estrés con las reacciones autoinmunitarias. El grupo de Ronald L. Wilder y George P. Chrousos acaba de detectar la presencia del factor liberador de la corticotropina en el líquido sinovial y en tejidos de pacientes con artritis reumatoide. Demostraron también que los animales incapaces de sintetizar suficiente factor liberador de la corticotropina en respuesta al estrés son muy propensos a la artritis inducida experimentalmente. Gabriel S. Panayi ha observado lo mismo en pacientes con artritis reumatoide. Estos descubrimientos quizá permitan explicar la relación entre la ansiedad y el agravamiento de las enfermedades autoinmunes que tan documentada está clínicamente.

Si el miedo puede producir recaídas, el miedo a una recaída podría convertirse en una premonición que induce su propio cumplimiento. Quizá no haya nada más amargo en la enfermedad autoinmunitaria que la incertidumbre: las remisiones pueden durar meses o años; la enfermedad, progresar más despacio o más deprisa, y las complicaciones, aparecer o no. La probabilidad de desarrollar otra enfermedad autoinmnutaria aumenta en las personas que ya padecen una.

Algunas de las afecciones secundarias son inocuas, ya que destruyen tejidos cuya función puede sustituirse. La enfermedad de Graves, por ejemplo, se combate extirpando la hiperactiva glándula tiroides y supliendo oralmente la consiguiente carencia hormonal. Sin embargo, la terapia para la diabetes juvenil —la inyección de insulina— deja que desear. Las inyecciones no reproducen con precisión la función secretora finamente graduada de las células beta, que controlan el metabolismo de la glucosa con exquisita sensibilidad. Si la concentración de glucosa en sangre fluctúa demasiado, el diabético puede sufrir complicaciones vasculares. (Parece seguro que el análisis frecuente de la sangre y la adopción de cambios apropiados de dieta, ejercicio y dosis de insulina evitan complicaciones en el diabético, o las retrasan.)

No existe sustituto, sin embargo, para el tejido atacado en la miastenia gravis: el receptor de la acetilcolina en la conexión neuromuscular. Los anticuerpos atacan esas junturas, provocando debilitamientos y parálisis. La tolerancia al receptor de la acetilcolina cesa en el timo, don-



de aquél se expresa. En la mitad de los pacientes, más o menos, dicha glándula aumenta de tamaño, y es una práctica normal extirparla; este procedimiento con frecuencia alivia la enfermedad, sobre todo en los jóvenes.

El lupus eritematoso sistémico es quizá la más devastadora de las enfermedades autoinmunitarias. Puede afectar a casi todos los órganos, a veces uno tras otro, y a menudo sin previo aviso. La enfermedad suele comenzar en la juventud, con la aparición de unas características erupciones cutáneas en pómulos y frente que producen una impresión lupina a la que esta dolencia debe su nombre. Suele ir acompañada de pérdida de cabello, artritis, lesiones importantes en los riñones, acumulación de fluidos en el corazón e inflamaciones pulmonares. En casi la mitad de los pacientes se hinchan también los vasos sanguíneos del cerebro, lo que a veces conduce a parálisis y convulsiones.

No se sabe por qué el lupus eritematoso sistémico presenta una morfología tan dispar, pero que afecte a tantos tejidos diferentes tiene que ser consecuencia de un fallo general de la autotolerancia. Experimentos recientes aportan algunas ideas sobre la causa de la enfemedad. Ratones con una condición morbosa parecida al lupus presentan una mutación en el gen que determina la molécula *Fas*, que se encuentra en la superficie de los timocitos y en las células *B* y *T* activadas. La molécula *Fas* normal pone en marcha la muerte programada de las células inmunitarias. Si la muerte mediada por *Fas* no sigue el curso debido, todos los tipos de células *B* y *T* que reaccionen contra uno mismo podrán hacer estragos en muchos órganos diferentes.

Hasta hace muy poco tiempo, los médicos luchaban a ciegas contra estas enfermedades, sin otras armas que inmunosupresores inespecíficos como los corticoesteroides, de escasa eficacia y bastante riesgo. Pero el progreso de los últimos años en el conocimiento de la patogénesis autoinmunitaria ha abierto la puerta a las terapias selectivas, cada una de las cuales interviene en un punto diferente del proceso autoinmunitario. Han tenido excelentes resultados en animales que servían de modelo, y algunas de ellas están sometidas ahora a pruebas clínicas. Ciertos fármacos están a la espera del visto bueno administrativo.

Si la presencia de moléculas de HLA en la sustancia blanca tiene que ver con los ataques de esclerosis múltiple, interesa bloquear su expresión; el interferón beta ejerce ese efecto bloqueante, en tanto que el interferón gamma intensifica dicha expresión, Se ha emprendido recientemente, en varios centros a la vez, un ensayo clínico con el interferón beta, dirigido por científicos de dos empresas de biotecnología, Chiron Corporation y Berlex Biosciences. Esta droga reduce el número de ataques en un 30 %, así como las áreas inflamadas en la sustancia blanca. En julio, las autoridades farmacéuticas norteamericanas recomendaban el uso del interferón beta, cuya terapia se convertía así en la primera aprobada contra la esclerosis múltiple.

Otras estrategias, encaminadas al bloqueo de las moléculas HLA que presentan antígenos autosensibles, podrían ser más directas y potentes incluso. En el modelo animal de la esclerosis múltiple, moléculas similares a la HLA-DR presentan fragmentos de proteína básica de la mielina

a las células *T*, que a continuación atacan al sistema nervioso central. McDevitt y yo, junto con otros, hemos demostrado la posibilidad de fabricar productos análogos de mielina que se unan a las moléculas de HLA con una afinidad mayor que la mielina nativa y no sean inmunogénicos. Al copar todas las moléculas de HLA, estos mimetas sirven de señuelo molecular, impiden el desarrollo de la EAE y revierten, incluso, la parálisis que ésta provoca.

Espoleados por estos resultados, mis colegas de Neurocrine Biosciences diseñan ahora señuelos que se abrigan en el surco molecular de HLA; los mimetas inactivan específicamente las células *T* destructoras de mielina. Neurocrine Bioscience tiene los derechos de patente de esta técnica y la desarrolla, con mi asistencia, para fines clínicos. Hay razones para creer que esta estrategia puede aplicarse a todas las enfermedades autoinmunitarias. El equipo de Michael Sela y Ruth Arnon, del Instituto Weizmann de Ciencias, ha sintetizado un copolímero que se parece a la proteína básica de mielina. El copolímero se une a la HLA-DR2 y frena la incidencia de recaídas en la esclerosis múltiple.

Otra manera de proceder consiste en combatir una de las principales armas de las células *T*: el factor de necrosis tumoral. Es lo que han hecho en un ensayo piloto Feldmann y el grupo de R. Tini Miani. Han producido un anticuerpo monoclonal que se une al factor de necrosis tumoral, y demostrado que es capaz de eliminar esa citocina de la circulación. Con una sola dosis se suprime la respuesta autoinmunitaria durante 5 o 10 semanas, sin menoscabo de la respuesta inmunitaria general a las infecciones.

Los tratamientos con el anticuerpo incrementan la movilidad de las articulaciones y reduce la rigidez asociada con la artritis reumatoide. Se está pensando en recurrir a esta estrategia también en el tratamiento de la esclerosis múltiple, condición en la que el factor de necrosis tumoral parece el ángel exterminador de la sustancia blanca.

Otra táctica más consiste en distraer a los linfocitos en su encauzamiento hacia el destino final. Ted A. Yednock, Nati Karin y yo mismo hemos conseguido así impedir el desarrollo de la EAE en ratas. Administramos un anticuerpo monoclonal dirigido contra la VLA-4, una de las protuberancias adhesivas de las células *T*. Las células *T* sometidas a ese tratamiento no pueden unirse a sus receptores, presentes en las paredes de los vasos sanguíneos, y por lo tanto pasan de su punto de desembarco sin intentar siquiera romper la barrera hematoencefálica. El tratamiento, además de prevenir la parálisis, evitó toda inflamación cerebral.

Este procedimiento se aplicará muy pronto a la esclerosis múltiple. Ya hemos "humanizado" las moléculas anti-VLA-4 sustituyendo piezas del múrido por componentes humanos. El equipo de Ko Okumura ha seguido un enfoque similar con cobayas constituidos en modelo para la artritis reumatoide. Impidieron que los linfocitos viajasen hasta las articulaciones gracias a anticuerpos contra la ICAM-1, una molécula que facilita la adhesión de las células a la pared de los vasos sanguíneos. También en este caso los anticuerpos anti-ICAM-1 se someten a ensayos preclínicos para su uso en pacientes humanos.

Una vía muy ingeniosa ha sido la seguida por Caroline C. Whitacre y Howard L. Weiner. Han demostrado que basta la mera administración de proteína básica de la mielina a animales con EAE para evitar o revertir la parálisis. Según parece, el modo de administrar la proteína es importante, ya que el cuerpo está programado para aceptar la mayoría de las proteínas cuando se ingieren en la dieta. Pero se rechazan si se aplican directamente a los tejidos (a través de una herida o por inyección subcutánea). Este tipo de terapia oral provoca que las células *T* secreten citocinas, como el factor de crecimiento beta transformador, que contrarrestan los efectos perjudiciales del interferón gamma y del factor de necrosis tumoral.

Weiner ha dirigido recientemente cierto ensayo clínico, en el que suministró mielina bovina a pacientes con esclerosis múltiple, y consiguió reducir notablemente el número de recaídas en los varones, pero no en las mujeres. Esta disparidad pudiera deberse quizás al efecto de los estrógenos sobre la producción de citocinas.

Una aproximación más directa al tratamiento de la autoinmunidad consiste en la eliminación específica de los subgrupos de células *T* que intervienen en la patogénesis de la enfermedad. El grupo de William J. Koopman ha tratado la artritis reumatoide con un anticuerpo monoclonal anti-CD4. El anticuerpo refuerza, a ojos vista, la movilidad de las articulaciones de los pacientes. El equipo de W. Ian McDonald está probando este camino para el caso de la esclerosis múltiple.

El tratamiento perfecto contra la autoinmunidad sería aquel que silenciase o eliminase sólo la parte autodestructiva del sistema inmunitario,



4. UNAS ERUPCIONES CARACTERISTICAS en pómulos y frente sirven para diagnosticar el lupus eritematoso sistémico. La enfermedad, que suele comenzar al principio de la edad adulta, afecta a muchos órganos distintos.

y dejase intacto el resto, para que pudiese combatir las infecciones. Puede que sea más fácil lograr este objetivo ideal de lo que se pensaba en un principio, ya que hay pruebas de que las células *T* que causan las enfermedades de autoinmunidad utilizan sólo una serie limitada de moléculas receptoras. La importancia que puede llegar a tener una sola molécula quedó patente de forma espectacular en 1988 en el caso de la EAE. Mi equipo y el de Leroy E. Hood demostramos, cada uno por su cuenta, que las células *T* que en la EAE inducen parálisis presentan todas el gen V-beta 8, que determina uno de los componentes del receptor antigénico. Diseñamos un anticuerpo monoclonal dirigido contra el producto de ese gen y comprobamos que revertía la parálisis.

A principios de los años ochenta, Irun R. Cohen demostró que se podía vacunar a individuos contra sus propias células *T* indeseables, y de esa forma prevenir o incluso tratar la encefalomielitis autoinmune, la artritis y la diabetes experimentales.

Ya se han iniciado los ensayos clínicos basados en la vacunación con células *T* para la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. En 1989, en sendos experimentos independientes, Steven W. Brostoff y Offner-Vandenbark y Vandenbark trataron con éxito la EAE vacunando a los animales con un péptido de una de las moléculas receptoras de las células *T*. Desde entonces, Offner-Vandenbark y Vandenbark vienen ensayando la técnica con un reducido grupo de pacientes con esclerosis múltiple; utilizan un péptido encontrado en un receptor de célula *T* que reacciona en presencia de la proteína básica de la mielina. La mitad de los pacientes han desarrollado una respuesta inmunitaria contra esos receptores de células *T* patogénicas. Con las pruebas se está ahora estableciendo si el tratamiento altera el curso de la enfermedad.

Cuando se disponga de terapias tan selectivas, el esfuerzo se centrará en la reparación de los tejidos dañados. En algunos casos se espera que dicha reparación ocurra espontáneamente, una vez interrumpida la respuesta inmunitaria. El grupo de Moses Rodriguez ha obtenido datos interesantes con un modelo animal de esclerosis múltiple. Después de tratar a los animales bloqueando las células *T* y moléculas de HLA pertinentes, observaron una regeneración de la mielina en las partes afectadas del cerebro. Terapias más agresivas pueden ayudar a acelerar esa regeneración, o a inducirla en casos en los que los daños sean demasiado profundos como para que haya autorreparación. Cuando el equipo de Marc Noble transplantó células oligodendrogliales en cerebros de roedores con EAE, los injertos recubrieron las regiones dañadas con mielina nueva.

Estas investigaciones podrían ser más fructíferas de lo que hubiera cabido esperar, pues se está viendo que la autoinmunidad está extendida de una manera sorprendente. Complica muchas enfermedades cuya causa primaria no tiene nada que ver con la respuesta inmunitaria. En la distrofia muscular de Duchenne, por ejemplo, un gen defectuoso debilita una sustancia indispensable para que el músculo adquiera su fortaleza. La consecuencia es una pérdida general de vigor en la persona afectada y, por problemas respiratorios, su muerte, de ordinario a los veintitantos años de edad. El hallazgo de que había células *T* en el músculo motivó que se tratase a estos enfermos con drogas inmunosupresoras, gracias a lo cual se ha conseguido que anden entre tres y cinco años más.

De ciertos descubrimientos muy interesantes parece desprenderse que la autoinmunidad tiene consecuencias aún más importantes. La ateroesclerosis, el bloqueo arterial que causa apoplejías y ataques al corazón, quizás esté también relacionada con la autoinmunidad. Así lo señala el que aparezcan autoanticuerpos unidos a depósitos de grasa en las arterias, proteínas de histocompatibilidad expresadas de forma aberrante, infiltraciones de macrófagos y células *T* que secretan citocinas. Estas últimas proteínas podrían instar la proliferación de musculatura lisa y tejido endotelial, que fomentan el bloqueo de las arterias. Si se comprueba la vinculación real de la autoinmunidad con la ateroesclerosis, las terapias encaminadas a la supresión de las células *T* indeseables y sus mensajeros químicos podrían rebajar la gravedad de las enfermedades cardiovasculares, a las que se deben en el mundo industrializado la mitad de las muertes.

Dónde golpea la autoinmunidad

ENFERMEDAD	LOCALIZACION
Enfermedad de Addison	Glándulas adrenales
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de los eritrocitos
Enfermedad de Crohn	Intestino
Síndrome de Goodpasture	Riñones y pulmón
Enfermedad de Graves	Tiroides
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroides
Púrpura trombocitopénica idiopática	Plaquetas
Diabetes mellitus insulinodependiente	Células beta del páncreas
Esclerosis múltiple	Cerebro y médula espinal
Miastenia gravis	Sinapsis nervio/músculo
Pénfigo vulgar	Piel
Anemia perniciosa	Células parietales gástricas
Glomerulonefritis postestreptocócica	Riñones
Psoriasis	Piel
Artritis reumatoide	Tejido conjuntivo
Escleroderma	Corazón, pulmón, intestino, riñón
Síndrome de Sjögren	Hígado, riñón, cerebro, tiroides, glándulas salivares
Esterilidad espontánea	Esperma
Lupus eritematoso sistémico	ADN, plaquetas y otros tejidos

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

T CELL RECOGNITION AS THE TARGET FOR IMMUNE INTERVENTION IN AUTOIMMUNE DISEASE. David C. Wraith, Hugh O. McDevitt, Lawrence Steinman y Hans Acha-Orbea en *Cell*, vol. 57, n.º 5, páginas 709-715; 2 de junio de 1989.

THE DEVELOPMENT OF RATIONAL STRATEGIES FOR SELECTIVE IMMUNOTHERAPY AGAINST AUTOIMMUNE DEMYELINATING DISEASE. Lawrence Steinman en *Advances in Immunology*, vol. 49, páginas 357-379; 1991.

MHC CLASS-II MOLECULES AND AUTOIMMUNITY. Gerald T. Nepom y Henry Erlich en *Annual Review of Immunology*, vol. 9, páginas 493-525; 1991.



La alergia y el sistema inmunitario

En los individuos alérgicos, algunos elementos del sistema inmunitario actúan erróneamente contra sustancias inocuas y llegan incluso a producir síntomas mortales

Lawrence M. Lichtenstein

La respuesta alérgica —la intensa reacción de ciertos componentes del sistema inmunitario contra una sustancia extraña que por lo general es inofensiva— causa en los países industrializados una parte considerable de los gastos sanitarios y pérdidas por enfermedad. Se cree que un 20 por ciento o más de la población estadounidense es alérgica a algo. De esa fracción, un grupo notable padece rinitis alérgica (incluida la fiebre del heno) o asma, caracterizadas por estornudos o sensación de falta de aire tras la inhalación de determinados pólenes u otras sustancias químicas que de suyo son benignas. Muchos niños y algunos adultos son alérgicos a ciertos alimentos. Hay personas que enferman por haber recibido determinados medicamentos, penicilina, por ejemplo. Otras padecen penosas reacciones locales y sistémicas a las picaduras de abeja. En ocasiones, los ataques de alergia son mortales. Por no hablar del gasto económico, que, en Occidente y referido sólo al asma, se cifra en billones de pesetas.

Para aliviar las cargas financieras, fisiológicas y psicológicas que imponen estos devaneos del sistema inmunitario, muchos hemos buscado durante largo tiempo la manera de ampliar las opciones terapéuticas existentes. En ese empeño, nos hemos aprestado a dilucidar cada paso del proceso por el cual la exposición a un desencadenante de alergia, o alérgeno, promueve la aparición de estos síntomas. Se sabe ya que algunas de las interacciones celulares y moleculares que constituyen la respuesta alérgica suelen coincidir en personas distintas, aunque diverjan los alérgenos causantes y los síntomas manifestados. Queda mucho por avanzar en el conocimiento de dichas interacciones, pero los descubrimientos que últimamente vienen produciéndose van alumbrando nuevas ideas, muy prometedoras, para la prevención y el control de los trastornos alérgicos.

1. DESENCADENAMIENTO del estornudo, cuando un individuo alérgico inhala polen. El acto es resultado de una compleja cadena de interacciones moleculares y celulares en la cavidad nasal. Interacciones similares están detrás de los síntomas causados por otros alérgenos.

Antes de hablar de estos descubrimientos vale la pena abordar una cuestión más general: ¿por qué ha permitido la selección natural que la alergia se haya extendido tanto? Nos acercaremos mejor a la solución si atendemos a un detalle: ciertos rasgos de la alergia sólo vuelven a darse cuando el sistema inmunitario intenta erradicar parásitos. En efecto, lo mismo en la respuesta ante alérgenos que ante la presencia de parásitos el cuerpo sintetiza cantidades elevadas de anticuerpos de tipo inmunoglobulina E (IgE). Por el contrario, cuando el sistema inmunitario combate a otros invasores, generalmente bacterias, recurre a otras clases de anticuerpos.

La hipótesis sostiene que el cuerpo desarrolló en su origen la respuesta alérgica para hacer frente a los parásitos. Las personas capacitadas por su dotación genética para organizar un ataque inmunitario eficaz contra esos organismos sobrevivirían mejor que quienes careciearan de tal mecanismo de defensa. Habrían tenido mayor descendencia y sus hijos habrían a su vez transmitido a los suyos esos genes. Así se extendería entre la población humana el sistema de defensa contra parásitos. Esta capacidad defensiva ha permanecido útil allí donde abundan los parásitos. Sin embargo, el sistema inmunitario de quienes ya no se encuentran con esos microbios reacciona ahora libremente —aunque de forma contraproducente— ante otras sustancias, como el polen de ambrosía.

En respaldo de esta tesis, los epidemiólogos han observado que la alergia es menos común en las naciones en vías de desarrollo que en las industrializadas, donde las medidas de salud pública han eliminado en su mayor parte la exposición a parásitos. Pero la investigación realizada con animales de experimentación para someter a prueba la hipótesis no ha resuelto nada, así que seguimos sin saber por qué razón existe la alergia.

En pilares más sólidos se funda nuestro conocimiento de las bases fisiológicas de la respuesta alérgica, hasta el punto de que podemos ofrecer una visión general coherente. Sabemos que alérgenos diversos provocan síntomas dispares, en parte porque atacan al sistema inmunitario en diferentes puntos del organismo.

En el tracto respiratorio superior, la respuesta inmunitaria errónea produce estornudos y congestión nasal: rinitis alérgica; en el tracto respiratorio inferior, puede causar constricción y obstrucción de los bronquios, participando, por tanto, en el desarrollo de síntomas asmáticos como

LAWRENCE M. LICHTENSTEIN es profesor y director del centro de asma y alergia en la Universidad Johns Hopkins. Se graduó en medicina por la Universidad de Chicago en 1960, y cinco años después se doctoró en microbiología por la Johns Hopkins, donde ha desempeñado distintas funciones.

los pitos o sibilancias. Si nos referimos a los tejidos del tracto gastrointestinal, la actividad inmunitaria provoca a veces náuseas, espasmos abdominales, diarrea y vómitos. Por último, si un alérgeno introducido por cualquier vía llega a la circulación sanguínea, puede inducir anafilaxis —es decir, reacciones alérgicas en lugares distales al puerto de entrada en sangre—. Las reacciones anafilácticas graves alteran el funcionamiento normal del cuerpo y en ocasiones producen la muerte.

Aunque las manifestaciones externas de la respuesta alérgica varían, ésta siempre se pone en marcha mediante un proceso silencioso de sensibilización. La sensibilización puede producirse la primera vez que un alérgeno, de ordinario una proteína, entra en el cuerpo. En las vías respiratorias, o en otros tejidos, la sustancia que induce la alergia encuentra células limpiadoras o macrófagos. Estas células engloban la sustancia extraña, la trocean y muestran los fragmentos resultantes en la superficie celular.

El proceso de sensibilización continúa a través de diversas interacciones cuya naturaleza desconocemos. Pero sí sabemos que un tipo de leucocitos, o glóbulos blancos de la sangre, llamados linfocitos *T* coadyuvantes reconocen algunos de los fragmentos expuestos y se anclan en ellos. La unión estimula la secreción, por células *T*, de interleucina-4 y otras moléculas que promueven la maduración de los linfocitos *B* vecinos en células plásmaticas secretoras de anticuerpos. Llegado cierto momento, las células plasmáticas dejan de sintetizar anticuerpos IgM para producir anticuerpos IgE. Estas moléculas tienen forma de Y, al igual que otras clases de anticuerpos; cada "rama" puede enlazarse con una molécula de alérgeno.

Transcurren días o semanas antes de la síntesis de anticuerpos, y el alérgeno que provocó su producción puede haber desaparecido entre tanto. Pero las moléculas de IgE no desaparecen. Se unen por el "tronco" de la Y a los receptores de IgE de mastocitos y basófilos, dos clases de células del sistema inmunitario. Los mastocitos, que proceden de la médula ósea y residen en los tejidos, suelen establecerse cerca de los vasos sanguíneos y de los epitelios —la capa de células epiteliales y glandulares que cubre la superficie a través de la cual contactamos con el mundo exterior—. Los basófilos derivan también de la médula ósea pero se especializan y convierten en glóbulos blancos que circulan por la corriente sanguínea.

Una vez ha empezado la síntesis de anticuerpos IgE, persiste durante meses, si no años. En consecuencia, los anticuerpos IgE ocupan perpetuamente los receptores de IgE de los mastocitos y los basófilos, donde están listos para reaccionar con rapidez cuando se produzca el próximo encuentro con un alérgeno. Por tanto, incluso en una persona que más tarde resultará ser alérgica, el encuentro inicial no provoca síntomas; antes bien, instruye al sistema inmunitario para que reaccione en una exposición posterior.

Esta exposición inicia un estadio donde la visibilidad de la respuesta es mayor. Segundos después de que un alérgeno encuentre tejidos humanos, se une a anticuerpos IgE en los mastocitos. Cuando afecta al menos a dos moléculas de IgE, forma un puente entre ellas. Este entrecruzamiento acerca entre sí los correspondientes receptores de IgE. Tal agregación de receptores activa la célula, es decir, la induce a liberar potentes sustancias químicas que directa o indirectamente provocan síntomas alérgicos. (Otras causas pueden de forma independiente producir la liberación de las mismas sustancias químicas, pero la respuesta resultante no se considera alérgica si no intervienen anticuerpos IgE.)

Entre las sustancias liberadas, los mastocitos producen dos grupos conocidos de moléculas causantes de síntomas, englobados bajo la denominación común de mediadores alérgicos. Un primer grupo, sintetizado antes de la unión del antígeno, se almacena en gránulos microscópicos. El entrecruzamiento de IgE induce la fusión de los gránulos con la membrana celular y la expulsión de su contenido.

La histamina, descrita en 1911 por Sir Henry Dale, de los Laboratorios de Investigación Fisiológica Wellcome, es quizá, de estos mediadores preformados, el que peores consecuencias tiene. Puede estimular la producción de moco del epitelio —con lo que contribuye a la congestión de las vías respiratorias—, causar la constricción del músculo liso, que envuelve como una banda elástica bronquios e intestinos, y dilatar los vasos sanguíneos y aumentar su permeabilidad, con lo que el fluido invade los tejidos. Estos cambios vasculares originan enrojecimiento e hinchazón y, si los cambios se extienden, una situación mortal de

Estadios de una reaccion alergica

1. SENSIBILIZACION

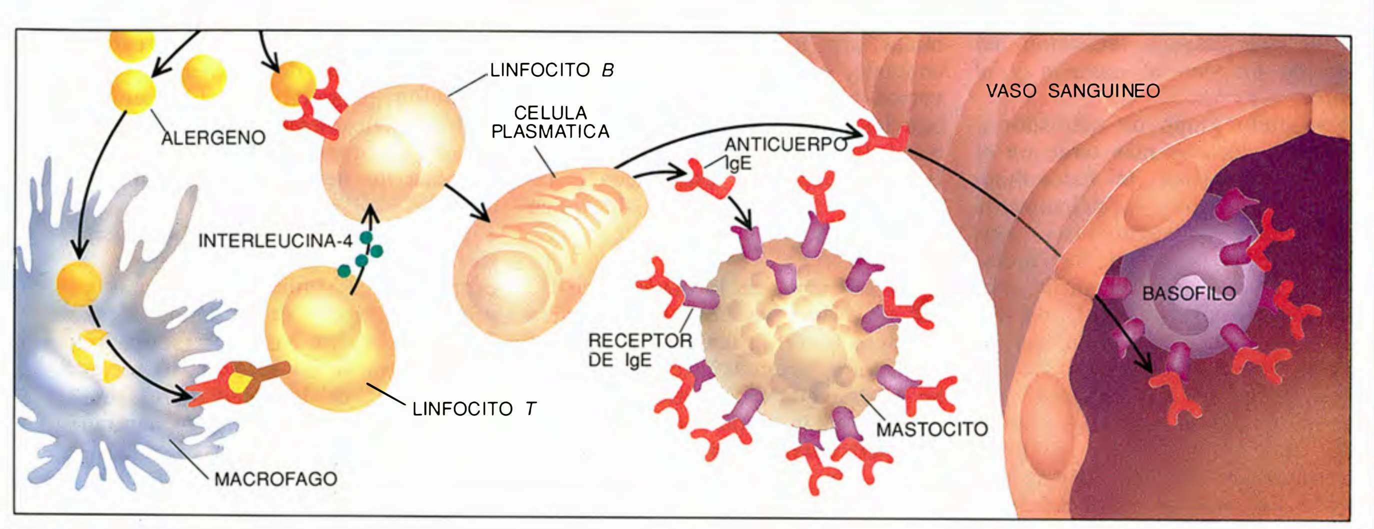
El primer encuentro entre un alérgeno y el sistema inmunitario no produce síntomas. El proceso de sensibilización empieza cuando los macrófagos degradan el alérgeno y muestran los fragmentos resultantes a los linfocitos *T* (*izquierda*). Los siguientes pasos son algo oscuros, pero mediante un proceso en el cual interviene la secreción de interleucina-4 por las células *T*, los linfocitos *B* maduran convirtiéndose en células plasmáticas que secretan moléculas específicas del alérgeno, las inmunoglobulinas E (IgE). Estos anticuerpos se unen a sus receptores en los mastocitos de los tejidos y en los basófilos circulantes en la sangre.

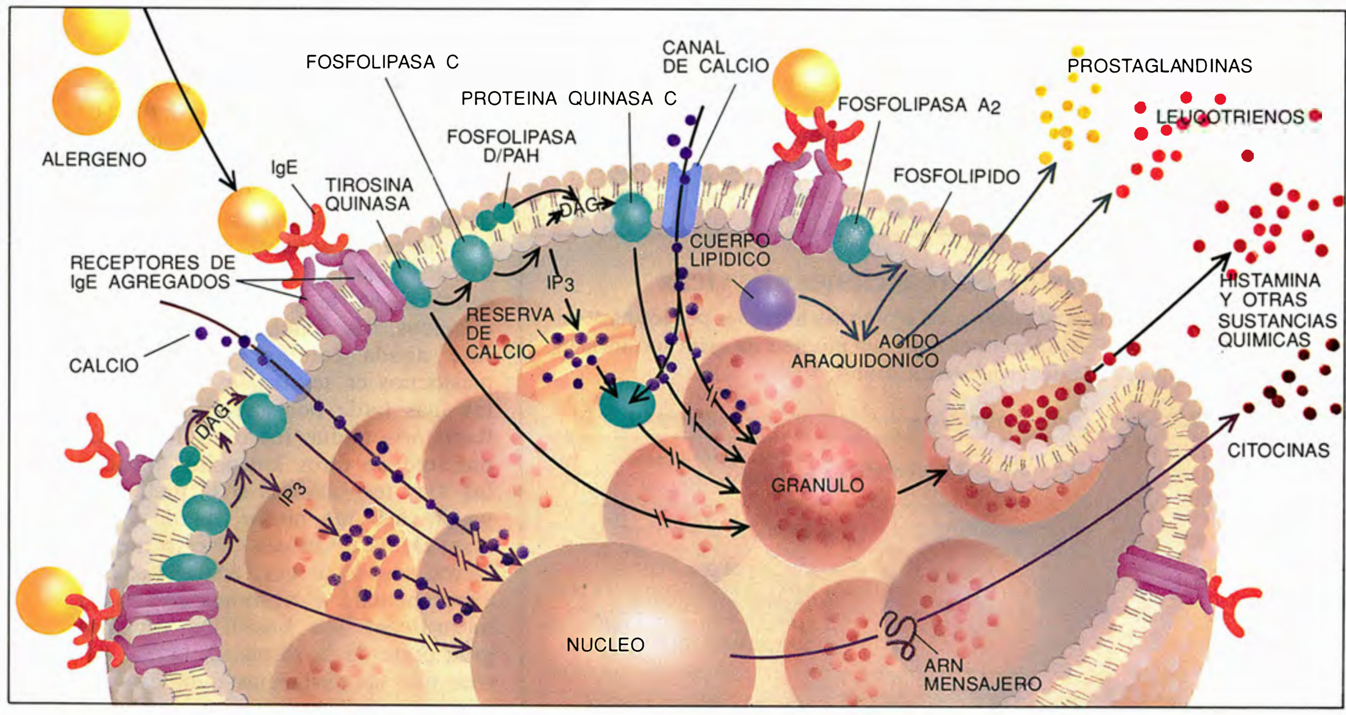
2. ACTIVACION DE MASTOCITOS

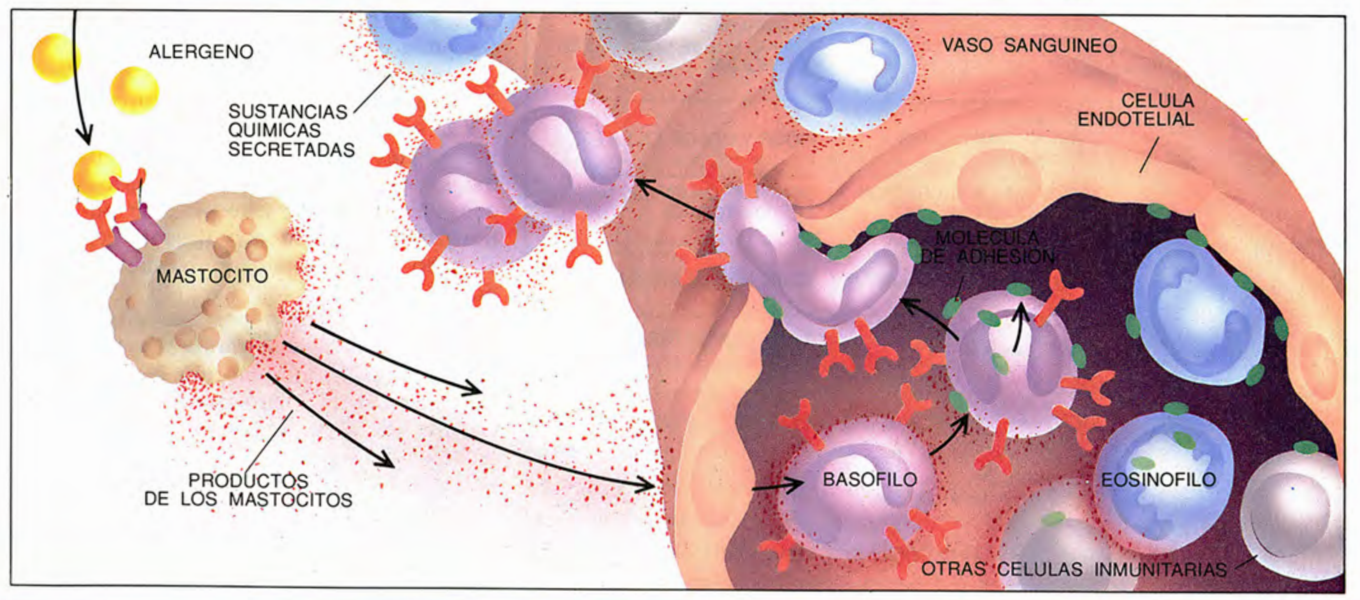
En posteriores encuentros entre el alérgeno y el cuerpo, las moléculas de alérgeno se unen a anticuerpos IgE de los mastocitos (*arriba, a la izquierda*). Cuando una de estas moléculas se engarza con dos moléculas de IgE en la superficie celular, junta los receptores de IgE a los que éstas se hallan unidas, y con ello activa directa o indirectamente varias enzimas de la membrana celular (*esferas verdes*). Las cascadas, en las que intervienen enzimas tirosina quinasas, la fosfolipasa C, la proteína quinasa C y un flujo de iones calcio (*flechas negras*), inducen la liberación del contenido de los gránulos cargados de sustancias químicas. Estas cascadas parecen también promover la síntesis y secreción de citocinas (*flechas marrones*). Otras interacciones moleculares (*flechas verdes*) terminan en la secreción de lípidos —prostaglandinas, leucotrienos—. Los productos liberados por los mastocitos son responsables de muchos síntomas alérgicos. Las vías, simplificadas, de reacción mostradas son sólo unas cuantas de las que debe de haber; muchas sólo se conocen parcialmente (*flechas rotas*).

3. ACTIVIDAD INMUNITARIA PROLONGADA

Las sustancias químicas producidas por los mastocitos (*izquierda*) y sus vecinos en un tejido inducen la emigración hacia ese tejido de basófilos, eosinófilos y otras células que fluyen por los vasos sanguíneos (*derecha*). Las sustancias químicas facilitan la migración al promover la expresión y actividad de moléculas de adhesión en las células circulantes y en las células endoteliales vasculares. Las células circulantes se adhieren a las células endoteliales, ruedan por encima de ellas y pasan entre las mismas a la matriz adyacente. Estas células reclutadas segregan sus propias sustancias (*moteado naranja*), que mantienen la actividad inmunitaria y dañan el tejido.


LINFOCITO B
ALERGENO
CELULA PLASMATICA
VASO SANGUINEO
ANTICUERPO IgE
INTERLEUCINA-4
BASOFILO
RECEPTOR DE IgE
LINFOCITO T
MASTOCITO
MACROFAGO


CANAL DE CALCIO
FOSFOLIPASA C
PROSTAGLANDINAS
PROTEINA QUINASA C
FOSFOLIPASA A2
LEUCOTRIENOS
FOSFOLIPASA D/PAH
ALERGENO
IgE
FOSFOLIPIDO
TIROSINA QUINASA
DAG
CUERPO LIPIDICO
RECEPTORES DE IgE AGREGADOS
IP3
RESERVA DE CALCIO
HISTAMINA Y OTRAS SUSTANCIAS QUIMICAS
ACIDO ARAQUIDONICO
CALCIO
DAG
CITOCINAS
IP3
GRANULO
NUCLEO
ARN MENSAJERO


ALERGENO
VASO SANGUINEO
SUSTANCIAS QUIMICAS SECRETADAS
CELULA ENDOTELIAL
MOLECULA DE ADHESION
MASTOCITO
PRODUCTOS DE LOS MASTOCITOS
BASOFILO
EOSINOFILO
OTRAS CELULAS INMUNITARIAS

choque hipotenso: caída en picado de la presión sanguínea, acompañada de una drástica reducción del aporte de oxígeno al corazón y al cerebro.

El segundo grupo de mediadores, descubierto décadas más tarde en el Instituto Karolinska de Estocolmo, consiste en lípidos —principalmente prostaglandinas y leucotrienos—, sintetizados después de que las moléculas de alérgeno se pongan en contacto con anticuerpos IgE de las células. Al igual que la histamina, ambos lípidos provocan constricción de los bronquios y dilatación vascular, y, lo que es peor, sus efectos duran más tiempo. Los mastocitos estimulados secretan además una variedad de enzimas potencialmente tóxicas. Los indicios disponibles sugieren que las células liberan también citocinas (o citoquinas), proteínas de escaso tamaño que activan otras células del sistema inmunitario. Algunas veces, casi todos los síntomas de un ataque de alergia parecen provenir de la rápida liberación de mediadores y otras sustancias químicas por los mastocitos. En este contexto, es probable que a la activación rápida de tales células se deban las reacciones anafilácticas o el que alguien alérgico al pelo felino responda con estornudos y lágrimas a la hospitalidad de quien tenga gatos.

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones la reacción alérgica progresa hasta un tercer estadio, que, a menudo, se convierte en crónico. Se supone que los mastocitos activados estimulan el paso de otras células, pertenecientes al sistema inmunitario, de la circulación sanguínea a los tejidos. Entre esas células se incluyen los basófilos (que, como los mastocitos, contienen gránulos), los eosinófilos (otros granulocitos), los linfocitos *T* y los monocitos (precursores de los macrófagos de los tejidos). La presencia de un elevado número de basófilos y eosinófilos en una lesión inflamatoria —tejido invadido por componentes del sistema inmunitario— constituye otra característica común de la alergia y la infección parasitaria. Estas células están prácticamente ausentes de los lugares de invasión bacteriana, donde abundan los neutrófilos, otros leucocitos.

Las células reclutadas segregan sustancias que pueden prolongar y exacerbar los síntomas inmediatos y producir lesiones en el tejido local. Por ejemplo, los basófilos (activados a la manera de los mastocitos) secretan muchos de los mediadores preformados y lípidos que se encuentran también en los mastocitos. Los eosinófilos liberan toxinas; una de ellas, la proteína básica mayoritaria, puede dañar las células del epitelio respiratorio.

El conocimiento que hoy tenemos de este tercer estadio —a menudo llamado reacción tardía— deriva de experimentos que se realizaron en mi laboratorio de la Universidad Johns Hopkins y en otros. Una técnica estándar para estudiar los efectos de los alérgenos consiste en introducirlos directamente en las vías respiratorias o en la piel de voluntarios alérgicos. En muchos individuos la fase aguda celular (activación de mastocitos en tejidos) es seguida horas más tarde por una respuesta inflamatoria tardía: los basófilos y una multitud de otros leucocitos invaden las vías respiratorias o la piel, y se genera así una nueva ola de síntomas. Datos de origen diverso me hicieron sospechar que, en la situación experimental, y seguramente en la naturaleza, los basófilos dirigían gran parte de la respuesta tardía; parece que las sustancias químicas que segregan provocan los síntomas y a la vez ayudan a mantener activadas las otras células.

Minutos después de que un paciente inhale un alérgeno, las actividades celulares de la fase aguda se manifiestan en estornudos, congestión o pitos y respiración entrecortada. Los síntomas desaparecen al cabo de una hora, pero vuelven horas más tarde, en paralelo a la invasión del epitelio por las células circulantes en la fase tardía. De manera similar, la introducción de alérgenos en la piel provoca habón y eritema, es decir, hinchazón y enrojecimiento, seguidos más tarde por una reaparición prolongada de la reacción. En la vida diaria, no siempre se experimentan síntomas tardíos después de un ataque agudo de alergia. Pero cuando un individuo sensi-

Mediadores de las reacciones alérgicas

Muchos síntomas alérgicos se deben a las moléculas liberadas por los mastocitos y los basófilos activados. Aportamos aquí una muestra de estas sustancias y algunos de sus efectos, que pueden ser redundantes.

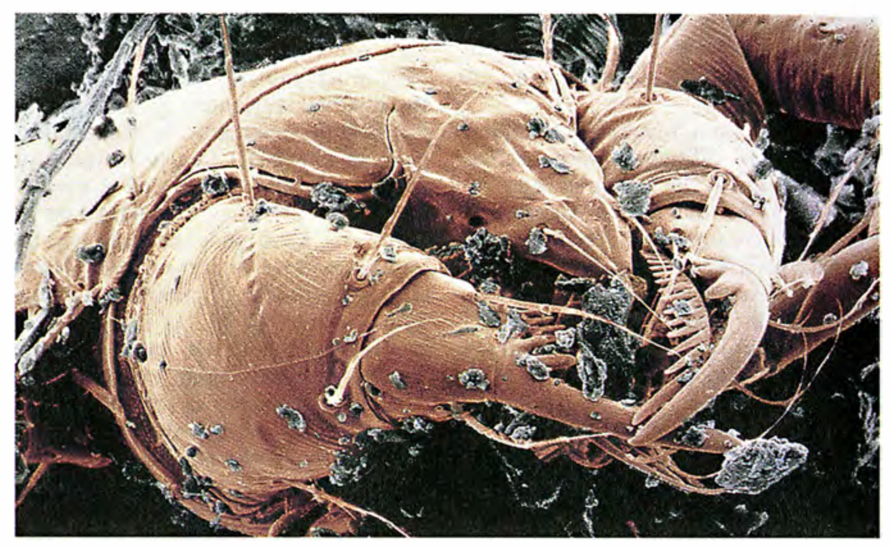
	SUSTANCIA QUIMICA	ACTIVIDAD	SINTOMAS
MEDIADORES PRESENTES EN LOS GRANULOS	HISTAMINA	CONTRAE LOS BRONQUIOS	PITOS; DIFICULTAD RESPIRATORIA
		DILATA LOS VASOS SANGUINEOS	ENROJECIMIENTO LOCAL EN LOS LUGARES DE INTRODUCCION DEL ALERGENO; SI LA DILATACION SE EXTIENDE PUEDE CONTRIBUIR A UNA CAIDA LETAL DE LA PRESION SANGUINEA (CHOQUE)
		AUMENTA LA PERMEABILIDAD CAPILAR	HINCHAZON DEL TEJIDO LOCAL; SI EL CAMBIO EN LA PERMEABILIDAD SE EXTIENDE PUEDE CONTRIBUIR AL CHOQUE
		ESTIMULA LAS TERMINACIONES NERVIOSAS	PICOR Y DOLOR EN LA PIEL
		ESTIMULA LA SECRECION DE MOCO EN LAS VIAS RESPIRATORIAS	CONGESTION EN LAS VIAS RESPIRATORIAS
	FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS	CONTRAE LOS BRONQUIOS	*IGUAL QUE LA HISTAMINA*
		DILATA LOS VASOS SANGUINEOS	*IGUAL QUE LA HISTAMINA*
MEDIADORES LIPIDOS	LEUCOTRIENOS	CONTRAE LOS BRONQUIOS	*IGUAL QUE LA HISTAMINA*
		AUMENTA LA PERMEABILIDAD CAPILAR	*IGUAL QUE LA HISTAMINA*
	PROSTAGLANDINA D	CONTRAE LOS BRONQUIOS	*IGUAL QUE LA HISTAMINA*

bilizado es expuesto sucesivas veces a los alergénos, puede acabar padeciendo una inflamación persistente de fase tardía y síntomas continuos o fácilmente provocados.

La mayor parte de lo que acabo de describir se estableció hace algún tiempo. En el estudio de los detalles que faltan es donde van apareciendo las ideas nuevas para el tratamiento. Una de las áreas más investigadas se centra en una fase precoz de la respuesta alérgica: la regulación de la síntesis de IgE. ¿Por qué producen niveles anormalmente elevados de IgE los individuos alérgicos? (Las concentraciones de anticuerpos distintos de la IgE en la sangre varían poco de un individuo a otro, mientras que las de IgE lo hacen en cuantía considerable. Los niveles de IgE de sujetos alérgicos son mucho menores que los de otras clases de anticuerpos, pero llegan a ser miles de veces mayores que los de las personas no alérgicas.)

Parte de la explicación de los niveles anormalmente altos quizás esté en la naturaleza de las células *T* activadas en pacientes alérgicos. Descubrimientos recientes de gran interés sugieren que, en las lesiones alérgicas, las células *T* presentan dos variedades —Th1 y Th2—, con predominio de la segunda. Se sabe también que las células Th2 secretan interleucina-4 e interleucina-5, pero no interferón gamma, mientras que las células Th1 secretan interferón gamma e interleucina-2 y no interleucina-4 ni interleucina-5. La interleucina-4 estimula, en los linfocitos *B*, la producción de anticuerpos de tipo IgE más que la de otros tipos. Por su lado, el interferón gamma retrasa la síntesis de IgE. Estos resultados sugieren que la combinación individual de células Th1 y Th2 determina en cada individuo si las células *B* dan lugar a IgE o a otros tipos de anticuerpos. Además, los fármacos que impiden la síntesis de interleucina-4 podrían ayudar a rebajar los niveles de IgE y prevenir, de esa manera, las reacciones alérgicas.

Muchos investigadores, centrándose en los efectos más que en la síntesis de IgE, rastrean las complejas vías de transducción de señales en mastocitos y basófilos: la serie de pasos a través de los cuales el entrecruzamiento de moléculas de IgE de la superficie celular desemboca en la liberación de las sustancias que inducen la enfermedad. Un avance decisivo ha sido la clonación de los genes que especifican los tres tipos de proteína que constituyen el receptor de IgE, lo que ha proporcionado pistas importantes sobre la estructura tridimensional de dicho receptor. A medida que se vayan dilucidando las funciones precisas de las subunidades del receptor, se podrá conseguir el bloqueo específico de sus actividades características y, por tanto, de la liberación de mediadores.



2. ACARO DEL POLVO, imperceptible a simple vista. Es una de las causas más frecuentes de la rinitis alérgica crónica. La respuesta alérgica se desencadena por la inhalación de las heces del ácaro.

Está claro también que, cuando un alérgeno se une a dos o más moléculas de IgE y aproxima los receptores prendidos, la agregación de éstos dispara varias cascadas bioquímicas independientes. Se ha observado que al menos una de las cascadas que terminan en la secreción de mediadores a partir de los gránulos depende de la actividad de la quinasa C. También se ha encontrado que otra enzima, la fosfolipasa A_2, desempeña un papel central en la secreción de leucotrienos y prostaglandinas. Hallazgos más recientes indican que varias tirosina quinasas (enzimas que añaden grupos fosfato a los aminoácidos tirosina de las proteínas) desencadenan cascadas adicionales que promueven la expulsión de sustancias químicas de los gránulos. Puesto que muchas vías de reacción resultan en lo mismo —secreción de mediadores particulares y citocinas—, las terapias que bloqueen una sola vía serán seguramente incompletas por sí solas. Sin embargo, parece que la interrupción de dos o más vías es sinérgica.

Se están desarrollando compuestos inhibidores de las enzimas que intervienen en la producción de mediadores específicos. El agente terapéutico prototípico dificulta la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa y, de esta manera, retarda la síntesis de varios leucotrienos. Los estudios provisionales del efecto de este inhibidor en pacientes asmáticos muestran que este método reducirá la inflamación.

Además de la transducción de señales, hemos de explicar el mecanismo en virtud del cual convergen basófilos, eosinófilos y otros glóbulos blancos en los puntos de actividad de los mastocitos. Se acepta que la estimulación de los mastocitos desencadena la liberación de sustancias que penetran en los capilares sanguíneos locales y aumentan la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos circulantes y de las células endoteliales que tapizan el interior de los vasos. Entre las sustancias químicas secretadas hay leucotrienos, factor activador de plaquetas y probablemente citocinas; las moléculas de adhesión abarcan integrinas, selectinas y moléculas de adhesión de inmunoglobulinas. Seguidamente, los leucocitos se adhieren a los vasos sanguíneos y ruedan por ellos; se deslizan entre las células endoteliales y se encaminan hacia el tejido circundante.

Allí, la mezcla de sustancias químicas producidas por diversos tipos celulares controla su ruta de emigración, cuán lejos habrá de llevarles el camino a recorrer y si morirán o sobrevivirán. Por ejemplo, la interleucina-3 y la interleucina-5 (citocinas producidas por las células *T*) y el GM-CSF (citocina fabricada por células endoteliales, macrófagos y otros tipos celulares) facilitan el movimiento de eosinófilos y basófilos y pueden prolongar su supervivencia.

Una cuarta citocina, RANTES, sintetizada por linfocitos *T* y otras células, parece regular la migración de los eosinófilos.

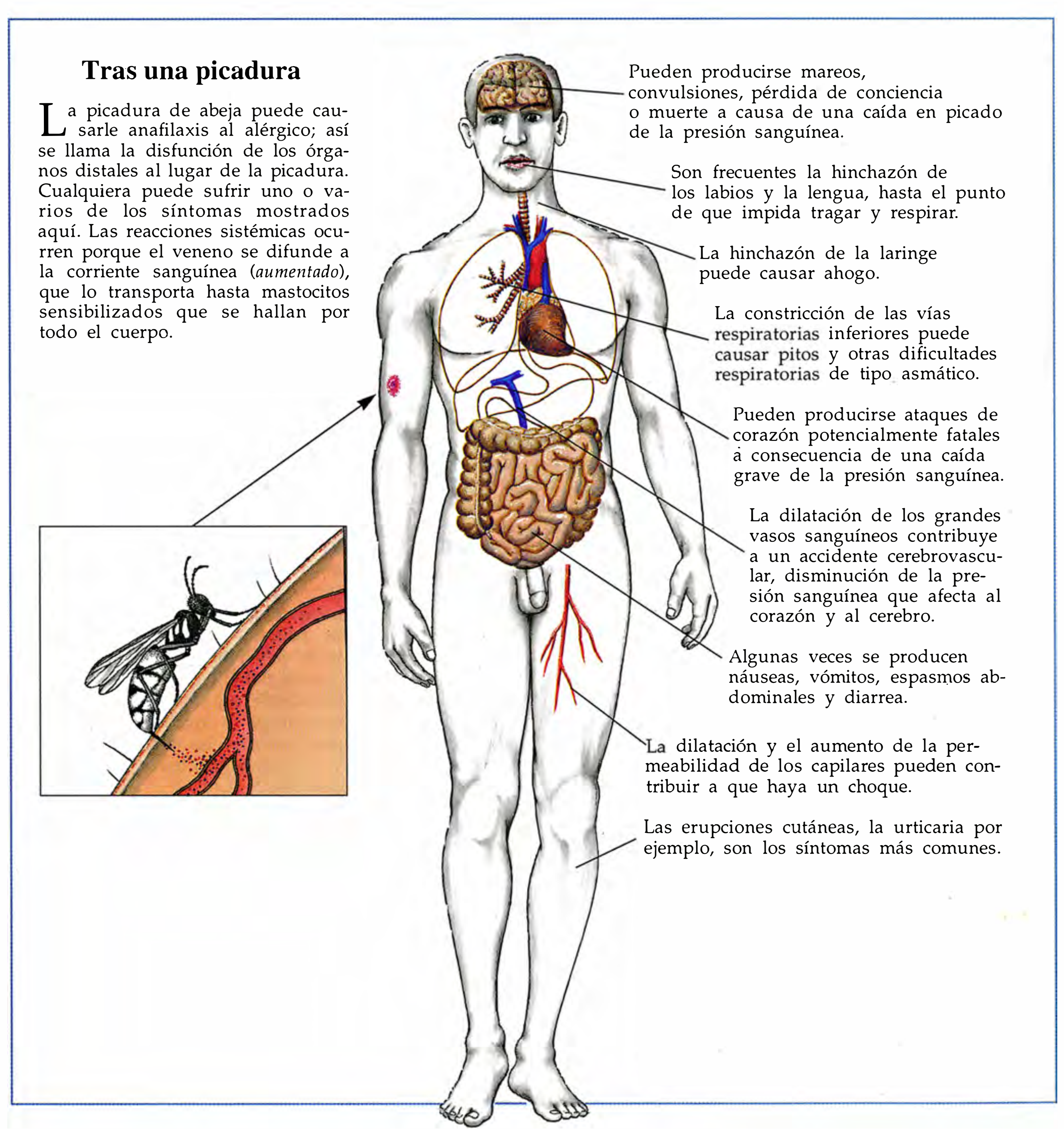
Así pues, son muchas las células y moléculas diferentes responsables de la presencia de cualquier tipo celular dado en una lesión alérgica, y no un único compuesto químico. Si desentrañáramos la combinación de factores responsables de la acumulación de eosinófilos y basófilos en el proceso alérgico, podríamos también controlar farmacológicamente este paso.

Resulta provechoso considerar la alergia como si se tratara de una sola enfermedad. Lo que no obsta para que comencemos a prestar atención al diagnóstico y tratamiento de sus distintas variantes. Si empezamos por la más extendida, la rinitis alérgica, sabemos que ésta presenta, a su vez, dos formas: estacional y permanente. Las personas afectadas con la fiebre del heno padecen síntomas en primavera (reaccionan contra el polen de árboles y gramíneas) y en otoño (contra el de las hierbas). En la forma perenne, es más probable que los síntomas estén causados por alérgenos presentes en el interior de las viviendas, como el pelo de los animales o el ubicuo ácaro del polvo. La rinitis alérgica nunca es de pronóstico mortal, pero puede originar complicaciones: sinusitis, pólipos o asma. Causa un malestar general, y en su prevención y alivio se invierte una fortuna.

Los médicos confirman el diagnóstico cuando observan la reacción de habón y eritema que aparece cuando se inyectan en la piel cantidades minúsculas del alérgeno aéreo sospechoso. Los antihistamínicos, eficaces en la mayoría de los casos, constituyen el tratamiento acostumbrado. Las versiones más modernas de estos fármacos no atraviesan la

Tras una picadura

La picadura de abeja puede causarle anafilaxis al alérgico; así se llama la disfunción de los órganos distales al lugar de la picadura. Cualquiera puede sufrir uno o varios de los síntomas mostrados aquí. Las reacciones sistémicas ocurren porque el veneno se difunde a la corriente sanguínea (*aumentado*), que lo transporta hasta mastocitos sensibilizados que se hallan por todo el cuerpo.



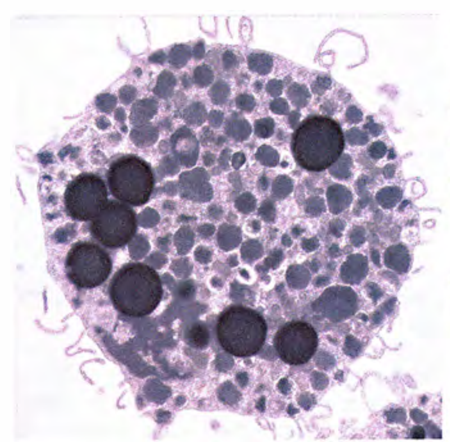
barrera hematoencefálica con facilidad y, por tanto, no causan somnolencia. Cuando la inflamación es grave y los antihistamínicos no son efectivos, se recurre a los compuestos prescritos para aliviar la inflamación crónica del asma (inhalación de corticoesteroides). Anticipo que los fármacos que se están ensayando en asmáticos, y de los que hablaré más adelante, podrían ofrecer nuevas posibilidades a quienes sufren de rinitis alérgica.

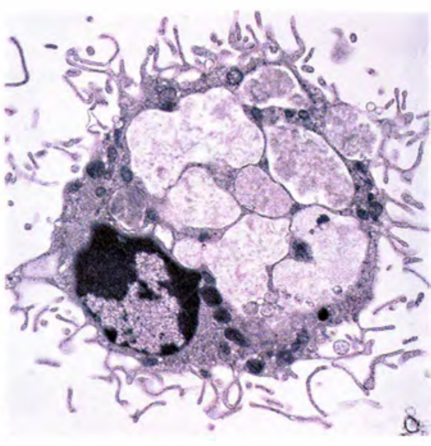
Para los casos graves, la inmunoterapia (también llamada vacuna o desensibilización), introducida en 1911, puede proporcionar alivio. Se inyectan en los pacientes dosis crecientes de los alérgenos a los que son sensibles. Nadie conoce con certeza el mecanismo en virtud del cual la inmunoterapia confiere resistencia a un alérgeno, Lo que no fue óbice para que, en los años cincuenta, A. William Frankland y Francis C. Lowell demostraran que la inmunoterapia para el tratamiento de la sensibilidad a las gramíneas y la ambrosía mejoraba la rinitis alérgica y el asma, idea que confirmé con mis colaboradores más tarde; otros demostrarían que también servían los alérgenos producidos por los ácaros del polvo. Pero el punto crítico reside siempre en la dosis; si se queda corta, el alérgeno no da protección. Además, ésta raramente es completa.

El asma encierra mayor gravedad que la rinitis alérgica. A veces es letal. Se trata de una enfermedad padecida por un 5 a un 10 por ciento de los niños; un tercio de los cuales deja de mostrar los síntomas superada la adolescencia. A la inversa, otro 5 a 10 por ciento de personas adquiere asma en la vida adulta; aparece a cualquier edad, incluso a los ochenta años.

Se distinguen dos tipos de asma: extrínseca e intrínseca. En la forma extrínseca, se llega a identificar el alérgeno causante; en la intrínseca, los síntomas no pueden atribuirse a ninguna sustancia capaz de inducir la producción de IgE. En realidad, las características que definen el asma son probablemente el resultado de cualquier proceso de entre seis, por lo menos, en algunos de los cuales quizá haya actividad mediada por IgE y en otros no.

Característicos de esta enfermedad son los bronquios contraíbles. Los bronquios de los asmáticos se contraen en respuesta a dosis mucho menores de broncoconstrictores (así, la histamina o la metacolina) o de





3. LOS MASTOCITOS HUMANOS tienen un aspecto muy distinto antes (*izquierda*) y después (*derecha*) de su activación. Las células estimuladas retienen muy pocos gránulos (*pequeñas esferas negras*) y muestran una notable alteración de la superficie. Las esferas grandes de la célula de la izquierda son cuerpos lipídicos que podrían intervenir en la síntesis de los lípidos secretados por los mastocitos estimulados. Estas micrografías han sido cedidas por Ann M. Dvorak, de la Facultad de Medicina de Harvard.

sustancias tóxicas (ozono y humo del tabaco) que los de quienes no lo son. También es posible que desencadenen los síntomas el ejercicio y el aire frío.

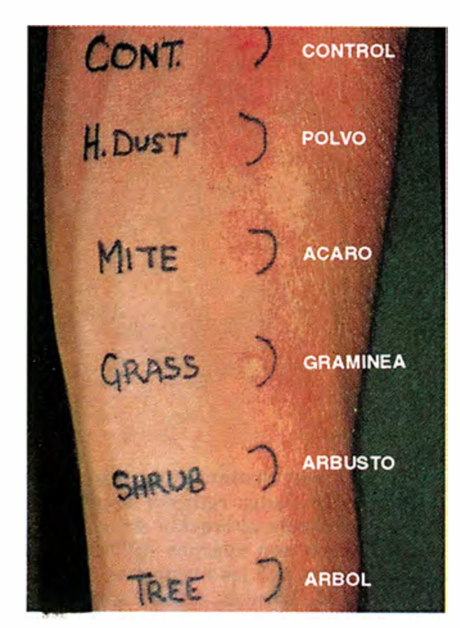
Los asmáticos pueden dar señales de una obstrucción parcial crónica, aunque potencialmente reversible, del tracto respiratorio inferior. Se cree que la obstrucción obedece, en su mayor parte, a procesos inflamatorios similares a los observados en la respuesta tardía producida en el laboratorio. Está claro que las sustancias químicas liberadas por los mastocitos y los basófilos infiltrados se combinan con proteínas tóxicas de los eosinófilos para promover la producción de moco, así como para dañar el tejido, aumentar el espesor de las paredes de las vías respiratorias y quizá reforzar la hiperreactividad bronquial. Si más tarde penetra un alérgeno, la constricción resultante de las vías puede cerrar los conductos que ya estaban parcialmente ocluidos.

Los fármacos habituales contra el asma son los broncodilatadores; alivian los síntomas provocados por la histamina y otros broncoconstrictores justo después de la exposición a un alérgeno. Pero es probable que estos fármacos no afecten a la inflamación subyacente. Es más, el abuso de broncodilatadores puede producir constricción "de rebote" y disminuir el flujo de aire. La tendencia actual se inclina por el tratamiento continuado de los procesos inflamatorios, junto al tratamiento independiente de los episodios agudos.

Entre los agentes anti-inflamatorios se incluyen los corticoesteroides y fármacos no esteroideos. De ellos, los esteroides son los más potentes. Hasta hace unos diez años, los pacientes solían tomar los esteroides por vía oral, pero los efectos secundarios (aumento de peso, osteoporosis, úlceras) planteaban un problema grave. La investigación reciente ha mostrado que las versiones inhaladas o administradas por vía tópica pueden conseguir un buen control sin comportar efectos indeseados de entidad. Por otra parte, los esteroides inhalados quizá no alcancen una eficacia absoluta en personas que experimenten ataques de asma muy frecuentes o en quienes tengan dificultades respiratorias persistentes.

Este último problema ha promovido la búsqueda de agentes antiinflamatorios que sean más potentes que los corticoesteroides y, al propio tiempo, poco tóxicos en términos comparativos. Dos de las clases interesantes de posibles fármacos se proponen bloquear la actividad de las citocinas inflamatorias y las moléculas de adhesión que facilitan el trasiego de las células del sistema inmunitario desde la sangre hacia los tejidos. En principio, estos productos deberían mejorar no sólo el asma, sino también muchos trastornos alérgicos, incluidos algunos todavía incurables (como las alergias cutáneas crónicas). Aunque no han comenzado los ensayos clínicos para el tratamiento del asma con estos fármacos, los estudios provisionales sobre sus efectos en seres humanos y primates son esperanzadores.

La investigación de terapias experimentales para el asma no acaba aquí. Además de desarrollar fármacos que bloquean las enzimas que



4. LA REACCION DE HABON y eritema —hinchazón y enrojecimiento— indica que una persona es alérgica a la sustancia que se le haya inoculado en la piel. En este caso, la reacción del brazo manifiesta que el individuo es alérgico a una gramínea.

intervienen en la señal de transducción, los laboratorios farmacéuticos andan tras nuevos productos que impidan la actividad de los mediadores sintetizados por mastocitos y basófilos. Algunos han iniciado ensayos clínicos de sustancias que bloquean la función de los leucotrienos: las drogas atemperan los síntomas y hasta actúan mejor si se combinan con antihistamínicos. (Los antihistamínicos, por sí solos, no ejercen apenas efecto en los asmáticos, por la presumible razón de que las células inflamatorias segregan grandes cantidades de leucotrienos y otros mediadores redundantes.)

Se sigue indagando la utilidad de la inmunoterapia para los asmáticos, a la que recurren los alergólogos más que los neumólogos. Cuando en medicina se presenta una discrepancia de ese tenor, significa que la eficacia del tratamiento deja mucho que desear. Un estudio reciente llevado a cabo por los Institutos Nacionales de la Salud norteamericanos mostró que la inmunoterapia contra la alergia a la ambrosía podría beneficiar a los asmáticos, pero el efecto era modesto.

Por desgracia, la incidencia del asma y el número de muertes que causa sufrieron un aumento súbito de más de un 60 por ciento en los años ochenta. Se ignoran las razones de este incremento; tampoco hay una explicación de por qué los americanos descendientes de africanos tienen una probabilidad tres veces mayor que los de ascendencia europea de morir a causa de la enfermedad. Las hipótesis enunciadas para salir al paso de ese incremento van desde el abuso o uso inadecuado de los broncodilatadores hasta el aumento de alérgenos y contaminantes ambientales. En la población afroamericana, podrían influir también las dificultades con las que tropieza para acceder a la asistencia sanitaria.

La anafilaxis, tan temida por pacientes y médicos, puede ser mortal. Aparece mencionada ya, en el 2641 a. C., en una lápida que registra la muerte del rey egipcio Menes tras la picadura de un insecto. Hoy en día deben de ocurrir, sólo en los Estados Unidos, millones de reacciones anafilácticas al año, si bien el número de defunciones por este motivo no pasa de algunos cientos.

Los síntomas, que varían, son el resultado de una liberación explosiva y aguda de las sustancias químicas de los mastocitos. Esta explosión produce uno o más síntomas al cabo de minutos, y puede matar en poco tiempo. El choque anafiláctico constituye la causa principal de muerte. Se corre también el riesgo de perecer si las cuerdas vocales se inflaman (por culpa del edema de los tejidos) y ocluyen la tráquea. Este trastorno es uno de los pocos que pueden ser corregidos rápidamente, por traqueotomía. Practicar un agujero en la tráquea, justo debajo de la nuez —sea con un bisturí o incluso con un cuchillo de cocina o la punta de una estilográfica—, puede salvar una vida. Entre otras posibles manifestaciones de la actividad de los mastocitos está la constricción de las vías respiratorias inferiores, similar a la que tiene lugar en el asma. Son comunes las erupciones cutáneas y el picor; más raros, los trastornos gastrointestinales.

En los individuos que han sufrido repetidos episodios de anafilaxis los síntomas suelen reproducirse con sorprendente exactitud. Los síntomas pueden ir precedidos por un aura, en la cual el paciente tiene la sensación de muerte inminente o, más raramente, de gran calma y paz. La anafilaxis grave es una urgencia, ocurra por primera o por decimoquinta vez. Por tanto, el tratamiento debe centrarse en la corrección de los síntomas más importantes, lo que implica administrarle epinefrina (adrenalina), que inhibe la liberación de mediadores, abre las vías respiratorias y combate la dilatación de los vasos sanguíneos. Por supuesto, vale más prevenir que curar, y aunque en el caso de las picaduras de abeja ello suele ser imposible, cabe todavía el recurso de la inmunización con veneno del insecto para evitar las reacciones.

La historia de la inmunoterapia de la picadura de abeja, muy aleccionadora, subraya la importancia del diseño correcto de los ensayos clínicos de nuevas terapias. En el primer volumen del *Journal of Allergy*, en los años treinta, Robert L. Benson y Herman Semenov describieron el caso de un apicultor que sufrió una reacción anafiláctica a una picadura. Buscaron alérgenos que pudieran administrarse con fines preventivos, para lo cual realizaron pruebas cutáneas en el paciente con el veneno de la abeja (más tarde identificado como el verdadero alérgeno) y con abejas enteras reducidas a polvo: el paciente respondía por igual a ambas preparaciones. Y concluyeron que a los pacientes alérgicos se les podía ayudar con extractos corporales totales, cuya producción era mucho menos dificultosa y cara que la del veneno.

Desgraciadamente, no cayeron en la cuenta de que los apicultores dan positivo lo mismo ante el veneno que ante el cuerpo troceado de las abejas, porque no dejan de inhalar constituyentes de insectos muertos y se tornan sensibles a ellos. Pero la inmensa mayoría de los individuos alérgicos no se encuentran cada día con abejas, así que no se sensibilizan en tal medida.

Guiados por esa sola experiencia, los médicos "inmunizaron" a los pacientes alérgicos con extractos corporales totales de abejas y avispas durante todo el medio siglo siguiente, hasta que mis colegas y yo realizamos un estudio controlado que comparaba el valor preventivo de un placebo, de un extracto corporal total y del veneno. Observamos que, en punto a eficacia, el extracto corporal total no difería del placebo; por contra, el veneno sí mantenía un éxito persistente en la prevención de la anafilaxis por picadura de abeja. Es decir, por no haber realizado un estudio controlado los médicos trataron a sus pacientes durante muchos años con un material del todo inútil. Hoy sólo se administra el veneno.

Merecen especial atención las alergias a los alimentos, causantes de reacciones locales y sistémicas y en cuyo entorno planean muchas ideas falsas. Este tipo de alergia no es rara en los niños. Los estudios definitivos

de mi colega Hugh A. Sampson han demostrado que los afectados suelen ser sensibles a proteínas presentes en la leche, nueces y huevos. Las habituales erupciones cutáneas sintomáticas pueden adquirir formas muy sutiles en los niños. Para apuntalar el diagnóstico, en la Johns Hopkins acostumbramos realizar una prueba cutánea estándar. Si el resultado es positivo, hacemos una prueba de estimulación alimentaria a doble ciego: un día se administra al niño una cápsula de alérgeno o de placebo, y otro se le da lo contrario. En el momento de la administración, ni el paciente, ni los padres, ni el médico saben si se le ha dado alimento o placebo.

En los adultos la relación de causa a efecto entre el alimento y los síntomas es por lo normal obvia, pues enseguida aparecen síntomas llamativos; el individuo desarrolla una urticaria o sufre una reacción anafiláctica más seria a los pocos minutos de haber comido marisco o nueces. La presunta alergia se confirma con una simple prueba cutánea. Es probable que docenas de personas mueran cada año por la presencia de proteínas de huevo o nuez en alimentos empaquetados o de otro tipo, donde no se esperaba que estuviesen. De todas formas, las alergias alimentarias son infrecuentes en los adultos; afectan sólo a un 1 o 2 por ciento de la población.

Se ha formado cierta picaresca con los autodenominados "ecologistas clínicos", que diagnostican "sensibilidades" al medio ambiente —contaminantes minoritarios del agua, la comida o el aire—, incapaces de instar respuestas alérgicas. Tales diagnósticos se apoyan en técnicas sin validar, ninguno de sus métodos que haya sido investigado rigurosamente ha pasado la prueba. Sin embargo, los ecologistas clínicos y sus pacientes se hacen oír, y por eso temo que, de los ya de por sí escasos centavos destinados a la investigación, se asignen fondos al estudio de la llamada alergia al ambiente.

Por último, se ofrecen muchos tipos cuestionables de inmunoterapia. Así, la de quienes recurren a la técnica Rinkel e inyectan minúsculas dosis homeopáticas de alérgenos. Hace años, varios de mis colegas colaboraron con partidarios de este método en el diseño de un estudio cuidadoso del mismo. Como era de esperar a partir de todas las investigaciones que demuestran la necesidad de dosis altas, el estudio no halló ni rastro de efectividad. Otro extraño método de "desensibilización" consiste en colocar bajo la lengua cantidades pequeñas de un alérgeno que, inhalado, es potencialmente dañino. No hay ni un solo indicio de que este procedimiento sirva para nada en absoluto.

Los que investigamos sin apartarnos de las coordenadas del método científico podemos sentirnos alentados por el grado de progreso que se ha conseguido hasta la fecha. Pero falta mucho por descubrir. Necesitamos ahondar en los mecanismos de transducción de señales, y poder entonces desarrollar fármacos que bloqueen la liberación de mediadores y sustancias relacionadas en las células inmunitarias. Conviene identificar las células circulantes que están involucradas en los trastornos alérgicos y discernir exactamente cómo son atraídas a la lesión inflamatoria. Y, para crear antagonistas eficaces, debemos determinar, de entre las muchas secreciones celulares redundantes, cuáles son las responsables principales de los síntomas dolorosos. Confío en que las herramientas que las industrias farmacéuticas o biotecnológicas y las instituciones académicas van afilando sirvan para resolver en buena medida estos problemas a lo largo de los próximos años.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

ASTHMA: PHYSIOLOGY, IMMUNOPHARMACOLOGY, AND TREATMENT. Dirigido por A. Barry Kay, K. Frank Austen y Lawrence M. Lichtenstein. Academic Press, 1984.

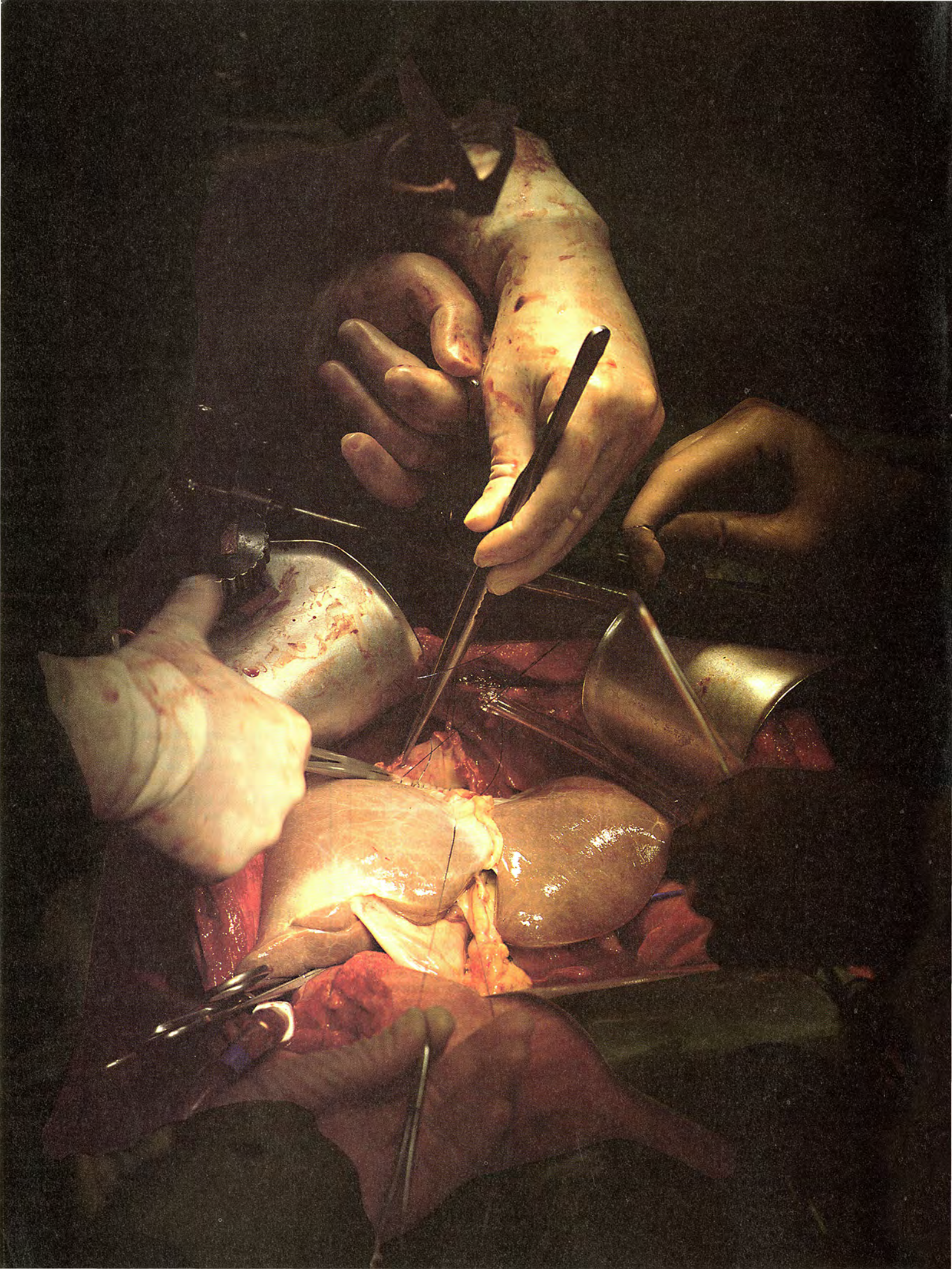
ALLERGY: PRINCIPLES AND PRACTICE. Dirigido por E. Middleton, Jr., C. E. Reed, E. F. Ellis, N. F. Adkinson y J. W. Yunginger. C. V. Mosby, 1988.

THE VALUE OF IMMUNOTHERAPY WITH VENOM IN CHILDREN WITH ALLERGY TO INSECT STINGS. Martin D. Valentine *et al.* en *New England Journal of Medicine*, vol. 323, n.º 23, páginas 1601-1603; 6 de diciembre de 1990.

ANAPHYLAXIS. Bruce S. Bochner y Lawrence M. Lichtenstein en *New England Journal of Medicine*, vol. 324, n.º 25, páginas 1785-1790; 20 de junio de 1991.

EFFECT OF H_1 RECEPTOR BLOCKADE ON THE EARLY AND LATE RESPONSE TO CUTANEOUS ALLERGEN CHALLENGE. E. N. Charlesworth, W. A. Massey, A. Kagey-Sobotka, P. S. Norman y L. M. Lichtenstein en *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 262, n.º 3, págs. 964-970; septiembre de 1992.

THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPLICATIONS FOR MANAGEMENT. A. G. Togias y L. M. Lichtenstein en *The mast cell in health and disease*. Dirigido por M. A. Kaliner y D. D. Metcalfe. Marcel Dekker, 1992.



Aplicación terapéutica del sistema inmunitario

La conjunción de técnicas avanzadas y conocimiento más profundo de los fundamentos moleculares del sistema inmunitario sirve de base a nuevos métodos de obtención de vacunas y otras terapias

Hans Wigzell

El sistema inmunitario parece nacido de un sueño de alquimista. La multiplicidad de los métodos con que ataca a virus y bacterias intrusos ofrece a los investigadores medios que prometen extender el alcance de la acción médica. Merced a nuestro conocimiento del sistema inmunitario podemos reforzar su respuesta ante un antígeno dado, orientarlo para combatir enemigos hasta el momento pasados por alto o, en el caso del rechazo de órganos, neutralizar ataques mal encaminados. Estas tentativas, cuando tienen éxito, descubren tesoros terapéuticos.

Se trabaja para mejorar las vacunas, incrementar su especificidad y eliminar reacciones adversas. Estos refinamientos, sumados a una comprensión más profunda de ciertas enfermedades, han propiciado métodos innovadores que limitan la respuesta inmunitaria en casos de alergia, enfermedades autoinmunitarias o rechazo de órganos, mediante la detección precisa de la acción de determinadas moléculas y su bloqueo. En el sentido contrario, se están poniendo a punto vías de acción encaminadas a intensificar el ataque contra el cáncer y el sida. Tal vez lo más apasionante sea la original utilización, con fines terapéuticos, de ciertos componentes del sistema inmunitario como simulacros biológicos y enzimas.

Dos son, en general, los métodos con que se saca partido de la función inmunológica, reflejo de otros tantos aspectos de ésta. Ciertas reacciones del sistema son específicas del antígeno: las células *T* o los anticuerpos salen al paso de agresores (microorganismos o entidades foráneas) determinadas. A la acción basada en las células *T* se le dice mediada por células; a la operada con anticuerpos, humoral.

1. EN UN TRASPLANTE DE HIGADO el sistema inmunitario del receptor puede rechazar el órgano del donante tras la operación quirúrgica. La investigación reciente indica formas de alterar sin peligro el sistema inmunitario para evitar el rechazo.

La segunda forma de reacción del sistema inmunitario no es específica de antígeno. En este tipo de respuesta actúan ciertos péptidos antibacterianos o las citocinas (citoquinas), de estructura parecida a las hormonas. Se trata de moléculas capaces de destruir la pared celular de las bacterias, impedir la replicación de virus o entorpecer algún paso de la bioquímica del patógeno.

Estamos familiarizados con las aplicaciones terapéuticas de la estrategia antígeno-específica porque entre ellas se cuenta una de las más potentes defensas de la medicina: las vacunas contra las enfermedades infecciosas. La clave de las vacunas estriba en la notable memoria del sistema inmunitario, que no sólo reconoce y destruye los intrusos, sino que recuerda también durante decenios la mayoría de las refriegas que ha sostenido. Por ello, cuando una persona recibe una dosis atenuada de un agente infeccioso, el virus responsable de la poliomielitis por ejemplo, su cuerpo responde creando anticuerpos y células *T* capaces de eliminar al virus. Pero una vez logrado esto, los anticuerpos y células *T* responsables siguen alerta, protegiendo al individuo contra posteriores y quizá más virulentos encuentros con ese microorganismo.

Desde hace siglos se han venido aplicando vacunas de diversa índole. Plinio el Viejo creía que los hígados de perros rabiosos remediaban la rabia. Y durante siglos, los médicos asiáticos han frotado con las costras de los atacados de viruela la piel de los niños o se las han administrado, pulverizadas, por inhalación nasal. Muchos niños quedaban inmunizados, pero a algunos se les declaraba la viruela. Fue en 1796 cuando el médico británico Edward Jenner se valió de un virus afín, el de la viruela de la vaca, para inmunizar a los humanos contra la viruela de forma segura y eficaz.

La técnica de obtención de vacunas se hizo un poco más precisa a comienzos de nuestro siglo. Se cultivaban en el laboratorio los microbios de la enfermedad y administraban después como vacuna pequeñas dosis de los organismos muertos o atenuados. Las mejoras no conseguían siempre garantizar la pureza del producto; en alguna ocasión se inoculaba la enfermedad, y no eran raras las reacciones desfavorables. Tras este progreso, la investigación en vacunas avanzó con penosa lentitud.

El despegue experimentado en los últimos diez años ha reavivado la investigación. Gracias a las técnicas de biología molecular, podemos ahora acotar, en el microorganismo, el gen culpable de la enfermedad, aislar la proteína (o la serie de proteínas) determinada por aquél, manufacturarla en forma pura y en gran cantidad y vacunar a las personas con sólo el elemento específico. Además, si en alguna vacuna se detectan proteínas perniciosas, cabe ahora su eliminación o modificación.

La especificidad aumenta la eficacia de las vacunas. Pueden utilizarse anticuerpos monoclonales para des-

HANS WIGZELL se doctoró en el Instituto Karolinska de Estocolmo en 1967, y enseña allí inmunología desde 1982, tarea que comparte con la dirección del Instituto Sueco de Control de Enfermedades Infecciosas.

Hitos en la historia del

Plinio el Viejo, sabio romano, sugiere que el hígado de los perros rabiosos protege de la rabia



Los médicos asiáticos utilizan las costras de las llagas de viruela con fines de inmunización, con resultado variado

Jenner consigue una vacuna eficaz contra la viruela humana a partir de la viruela de vaca



Edward Jenner

Louis Pasteur



Pasteur pone a punto una vacuna contra la rabia

Von Behring y Kitasato Shibasaburo ensayan con éxito vacunas contra la difteria y el tétanos



Emil A. von Behring

Se producen vacunas contra el cólera y el tifus

23-79 d.C. | SIGLO XVI | 1796 | 1885 | 1890-1904 | 1900-1910

cubrir el determinante neutralizador, o sea, la porción vulnerable, de una bacteria o un virus. Una gran mayoría de los anticuerpos que nuestro cuerpo produce para vencer a un organismo (un virus gripal, sea por caso) resultan ineficaces porque van encaminados contra proteínas que no les permiten la erradicación del organismo. Pero la minoría de anticuerpos restantes sí tienen por diana puntos débiles de las defensas víricas. Por tanto, si una persona recibe una vacuna compuesta por la proteína o las proteínas que integran el sitio de neutralización, aumentará su producción de anticuerpos correspondientes a esa porción de virus, y se detendrá la enfermedad.

Los avances antedichos en el diseño de vacunas han ido acompañados de formas más eficaces de administración de inmunizaciones. Por ejemplo, las células *T* asesinas, o citotóxicas, no pueden atacar a un antígeno a menos que éste haya sido llevado al interior de una célula y presentado sobre cierto compuesto de su superficie, el complejo principal de histocompatibilidad (MHC). En el pasado, para garantizar esta absorción y la presentación correcta subsiguiente era preciso que la vacuna consistiera en un microorganismo o virus vivo, lo que a veces resultaba peligroso.

Nuevos adyuvantes (sustancias utilizadas en la preparación de vacunas) logran eludir este problema porque permiten garantizar que un antígeno sea "visto" por la célula del sistema inmunitario que le es adecuada. Podemos insertar un antígeno en liposomas, cápsulas diminutas formadas por moléculas grasas. En cuanto los liposomas están en nuestro cuerpo, son devorados por los macrófagos. Estos y otras células del sistema inmunitario que han consumido los liposomas cargados de antígeno se encuentran rodeados por células *T*.

Otro procedimiento fascinante que provoca la respuesta de las células *T* asesinas consiste en inyectar en un músculo esquelético ADN que determine una proteína extraña. Aunque este hallazgo, casi una chiripa, no ha sido plenamente desentrañado, parece ser que las células musculares, mucho mayores que casi todas las demás del cuerpo, pueden servir de centros donde los antígenos se producen, procesan y presentan sobre moléculas de MHC. Las células musculares fabrican la proteína extraña a partir del ADN inyectado, y la ofrecen después como antígeno, reconocible por las células *T*. Aunque se desencadena también una respuesta autoinmunitaria contra las células musculares, parece que tal respuesta es insignificante.

A pesar de todas la mejoras conseguidas en las vacunas, son muchos los microorganismos que conservan la capacidad de burlar al sistema inmunitario. Hay enemigos escurridizos, como el parásito de la malaria, que cambian sin cesar de aspecto a medida que reagrupan de una y otra forma sus sistemas genéticos. Aunque un mayor conocimiento de la estructura de estos microorganismos o parásitos serviría para mejorar el diseño de las vacunas, siempre existirán patógenos que opongan resistencia a la inmunización.

Las vacunas que acabo de describir son profilácticas: han de ser administradas antes del contacto con el organismo causante de la enfermedad. Se han desarrollado también vacunas capaces de funciones curativas, las cuales, como las anteriores, también se benefician de los recientes progresos en biología molecular. Por ejemplo, la inmunoterapia de pacientes que sufren de alergias al polen o a las proteínas animales se está transformando. El tratamiento tradicional de este problema consistía en la repetida administración de un alérgeno (pelo de gato, pongamos por caso) en concentraciones extremadamente pequeñas que se iban incrementando gradualmente. Una terapia clásica de este tipo puede reducir la sensibilidad de ciertas personas al alérgeno, pero no funciona en todos los pacientes y sus modos de acción son objeto de debate.

Una alternativa más elaborada a la terapia por vacunación podría consistir en desarmar los anticuerpos que intervienen en la reacción. La forma de alergia inmediata recién descrita suele estar provocada por una superproducción de anticuerpos, concretamente, de unas inmunoglobulinas pertenecientes a la clase IgE. Por tanto, un tratamiento lógico consistiría en suprimir la IgE y las reacciones a ella asociadas.

Se sabe que la interleucina-4 y la interleucina-5, dos mensajeros químicos producidos por las células *T*, aumentan la producción de IgE. Dado que muchos organismos inductores de alergia poseen una insólita capacidad para suscitar la formación de estos compuestos, se podrían diseñar vacunas que bloqueasen ambas interleucinas. Los ensayos en laboratorio, con ratones, animan a pensar que este enfoque pudiera tener éxito. Los roedores incapaces de sintetizar interleucina-4 son asimismo incapaces de producir IgE. Otro mensajero, el interferón gamma, provoca la formación de moléculas inhibidoras de las interleucinas 4 y 5. Por consiguiente, las vacunas desarrolladas para el tratamiento de alergias dependientes de IgE podrían incluir un agente que condujera a la síntesis de interferón gamma.

El secreto de evitar el rechazo de órganos trasplantados y el del tratamiento de las enfermedades por autoinmunidad estriba en suspender la respuesta inmunitaria. En los trasplantes se trata de crear en el receptor una tolerancia específica hacia los antígenos del donante, y en el caso de los trasplantes de médula ósea, "disuadir" a los linfocitos producidos en la médula del donante para que no ataquen al receptor. Sabemos que tal posibilidad está a nuestro alcance con seres humanos, porque los gemelos no idénticos, que compartieron la circulación de sangre durante la gestación, pueden aceptar implantes de tejidos tomados del otro.

Si domeñáramos la respuesta autoin-

1914 — Se dispone de la vacuna antitetánica



AÑOS 20 — Vacuna contra la tuberculosis

AÑOS 30 — Se producen vacunas contra la difteria y la fiebre amarilla



AÑOS 40 — Creación de vacunas antigripales y contra la tosferina

1955-1960 — Salk y Sabin descubren distintas formas de vacunas contra la poliomielitis





AÑOS 60 — Vacunas contra el sarampión y rubéola

munitaria, dispondríamos de un procedimiento espectacular para lograr tolerancia. Podríamos utilizar el sistema inmunitario del destinatario para identificar primero y eliminar después las células *T* portadoras de receptores de los antígenos trasplantados. De hecho, se ha podido ya instar la autoinmunización contra células *T* dotadas de capacidad de engarce en un antígeno específico. He participado en diversos experimentos en los cuales a ratas de una estirpe A les eran inyectadas células *T* que buscaban el antígeno del tejido de ratas de una estirpe B.

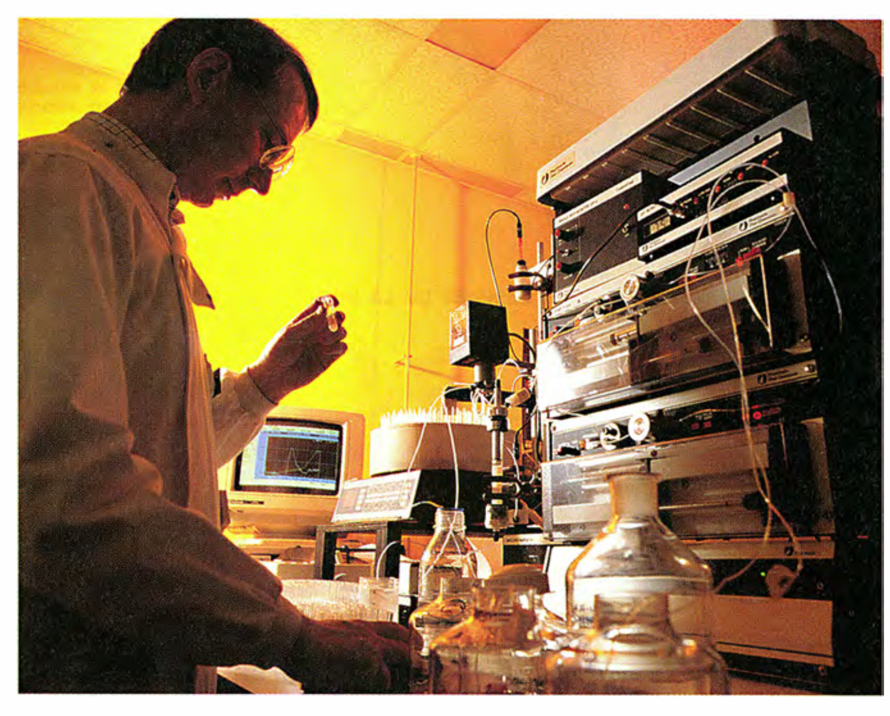
Descubrimos que en una minoría de animales la vacunación provocaba una tolerancia específica de por vida y sin complicaciones contra los antígenos de B. Sin embargo, ha resultado imposible conseguir que estos sistemas autoinmunitarios generen tolerancia específica de forma reproducible. A pesar de lo cual la validez biológica de la idea se refleja en lo obtenido: algunos animales se tornaron funcionalmente tolerantes.

La intervención inmunológica de mayor éxito por lo que a trasplantes se refiere consiste en dirigir anticuerpos monoclonales contra la parte del sistema inmunitario mediada por células. El primer anticuerpo monoclonal que ha sido registrado como fármaco apunta contra la región constante del receptor de engarce con el antígeno situada sobre linfocitos *T* que causan el rechazo del trasplante de riñón. (La porción constante permanece invariable en todas las células *T*; la porción génica variable cambia, lo que permite la especificidad antigénica.) Desafortunadamente, aunque el fármaco amortigua el rechazo del riñón, presenta un gran inconveniente: bloquea cualquier función de las células *T*.

Se están diseñando anticuerpos monoclonales con mayor selectividad inmunosupresora. Algunos se dirigen contra las moléculas CD4 o CD8 de las células *T* que se enlazan con los antígenos; otros, contra moléculas de adhesión de la superficie de la célula *T*, y otros todavía, contra los receptores de interleucinas. Se ha demostrado en ensayos provisionales con pacientes que varios de estos anticuerpos tienen efectos beneficiosos.

Además de bloquear los ataques del sistema inmunitario contra antígenos extraños, las vacunas frustran ataques del propio organismo sobre sí mismo. Se desconocen las causas de muchas enfermedades de autoinmunidad. Pertenecen a este grupo la artritis reumatoide, en la cual las células *T* atacan a las articulaciones, la diabetes dependiente de insulina, en la que las células *T* atacan a las células pancreáticas productoras de dicha hormona, y la esclerosis múltiple, donde actúan contra las vainas lipídicas que rodean a las neuronas. Los modelos animales hacen pensar que la inmunización con autocomponentes pudiera ser inductora de la enfermedad autoinmune; en este sentido, una inyección de colágeno de rata puede suscitar un síndrome artrítico-reumatoide en el propio animal. Pero hasta hace muy poco no estaba claro si estos modelos eran reflejo de lo que ocurre en los humanos.

Con independencia de la etiología, lo que se sabe sobre desórdenes autoinmunes es suficiente para permitir la investigación sobre vacunas. La terapia específica de antígeno para enfermedades autoinmunes sólo puede tener dos objetivos: el agente inductor de la enfermedad, es decir, el antígeno, y los linfocitos específicos de antígeno, o sea, las células *T* que están atacando al tejido. En el caso de la enfermedad humana autoinmune, no se conoce aún a aquél, razón por la cual se ha seguido la estrategia de eliminar, de forma selectiva, los linfocitos *T* del tejido afectado. (Casi todas las enfermedades por autoinmunidad están mediadas por células.)



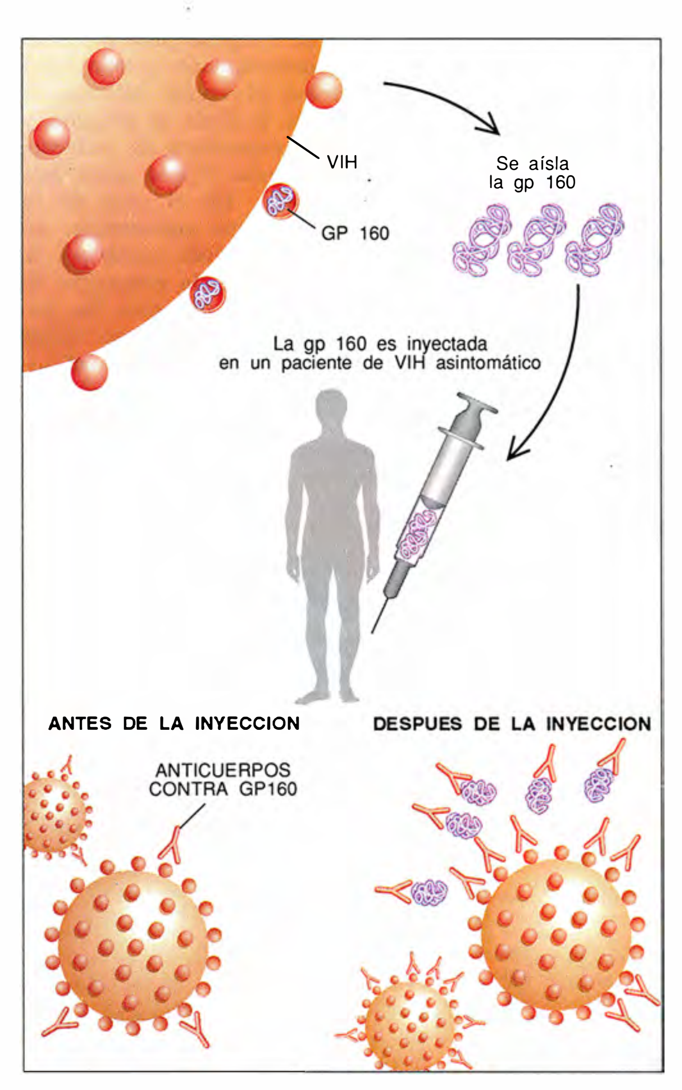
2. IMPRESIONANTE AVANCE de las técnicas de laboratorio en los últimos diez años, que han posibilitado la fabricación de vacunas más selectivas y elaboradas. En la fotografía, un investigador utiliza equipo automatizado, controlado por ordenador, para obtener anticuerpos monoclonales.

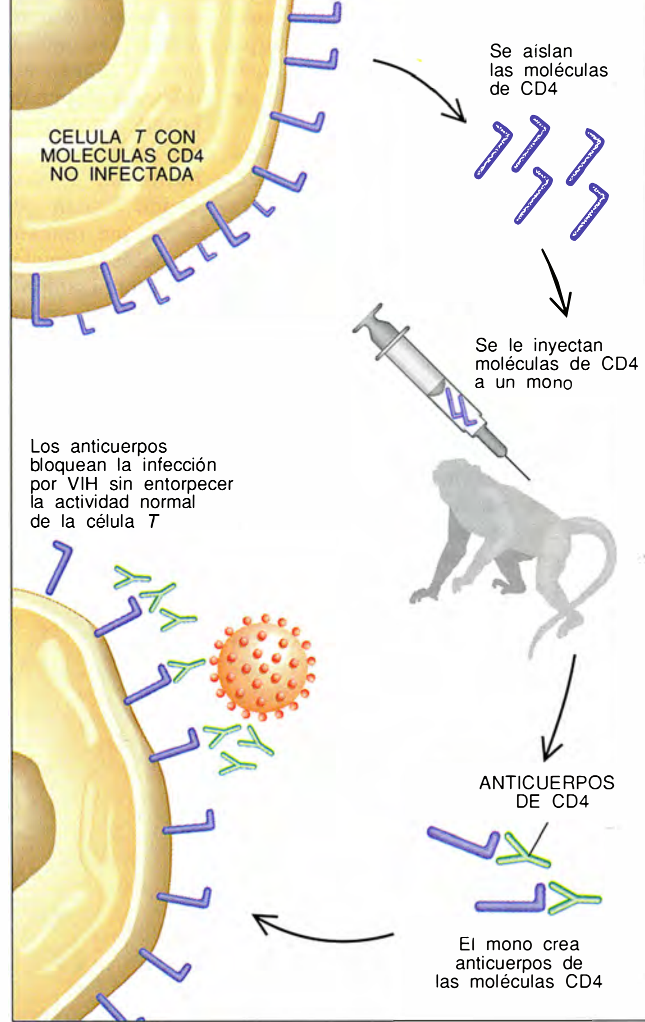
1968	AÑOS 70	1978	AÑOS 80	1990
Diseño de la vacuna contra las paperas	Vacunas contra las enfermedades por meningococos y contra la varicela	Desarrollo de una vacuna contra enfermedades pulmonares	Salen al mercado una vacuna contra la hepatitis B y una trivalente contra el sarampión, las paperas y la rubéola	Introducción de la vacuna contra *Hemophilus influenzae*, una de las causas de la meningitis.

Se trata, en definitiva, de combatir la autoinmunidad con la autoinmunidad. Cuando los inmunólogos examinan las poblaciones locales de células *T* responsables de una enfermedad, suelen hallar un enorme enriquecimiento en células *T* reconocedoras de cierto antígeno en el lugar donde se da la enfermedad. A este propósito, mis colegas y yo hemos visto que en el caso de sarcoidosis (una enfermedad pulmonar autoinmune), el 100 por ciento de los pacientes con similares condiciones genéticas tiene en sus pulmones un número insólitamente grande de células *T* con un receptor característico.

En experimentos con animales, varios grupos han conseguido la inmunización frente a productos de la porción génica variable que originan un receptor identificable. Se puede así bloquear la actividad de las células *T* que posean ese receptor enlazante en antígeno. Lograda la inmunización, se ha observado un número restringido de células *T* que expresen el pertinente marcador de porción génica variable, además de una merma en la función inmunitaria de las células que sí expresaban este marcador. La inmunización protegió también de otras enfermedades por autoinmunidad que están caracterizadas por células *T* portadoras de ese mismo receptor. Varios equipos han vacunado a enfermos con productos de la porción génica variable humanos. Pronto sabremos si tales inmunizaciones dan por resultado un ataque autoinmunitario contra los linfocitos *T* pertinentes, y de ser así, si tal hallazgo posee aplicaciones clínicas.

En los casos de alergia, autoinmunización y rechazo de injertos o trasplantes es preciso reducir la intensidad de la reacción del sistema inmunitario y reorientar la acción de éste. En el caso del sida y del cáncer hay que



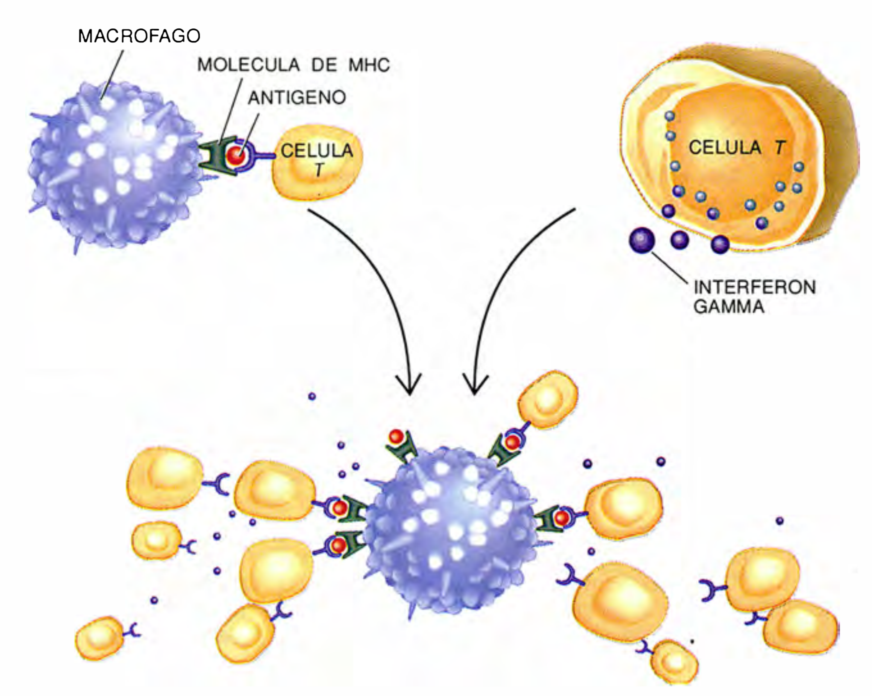


3. SE ESTAN ENSAYANDO dos tipos de vacunas terapéuticas contra el sida. La primera (*izquierda*) entraña el aislamiento de una proteína gp 160 (que está compuesta por gp 120 y gp 41) a partir del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se le inyecta gp 160 a un paciente infectado, con lo que se provoca que el individuo fabrique anticuerpos contra la proteína circulante; aumenta así el número de anticuerpos disponibles para atacar el virus entero. En el segundo tipo de vacunas (*derecha*) se toman moléculas de CD4 de células *T*, y se las inyecta en un mono macaco. El animal responde produciendo anticuerpos contra las moléculas CD4; estos anticuerpos se traban en las moléculas CD4 e impiden que el virus penetre en las células *T*.

lograr justamente lo contrario: multiplicar e intensificar el ataque del sistema inmunitario. La desesperada situación que ha provocado el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), responsable del sida, ha sido el acicate para que se trate de obtener vacunas terapéuticas, además de las preventivas que se han venido persiguiendo. Estas incursiones experimentales no han producido todavía beneficios clínicos, pero sí han sugerido cursos de investigación apasionantes.

Una de estas tentativas se propone aislar proteínas de la cubierta del VIH, las gp 120 o gp 160 (combinación de gp 120 y gp 41). Se administra la proteína a individuos infectados con VIH en los que no se han desarrollado los síntomas. Como se demostró en el Instituto Walter Reed de Investigación Militar y confirmaron mis colegas del Instituto Karolinska, este procedimiento puede generar un refuerzo en la respuesta inmunitaria contra el VIH. La reacción produce mayores concentraciones de anticuerpos que neutralizan la proteína de la envoltura y otras variantes del VIH. En los pacientes infectados, lo normal es que decaigan los niveles de células *T* CD4, que se ligan al VIH. Aunque es necesario que esta observación sea confirmada, se han presentado al menos dos informes según los cuales la caída de las células *T* CD4 se detiene tras la vacunación con la proteína gp 160.

Un segundo candidato de interés en la búsqueda de una vacuna terapéutica contra el VIH se basa en la autoinmunización. En una serie de experimentos, el equipo de Norman L. Letvin, de la Universidad de Harvard, inyectó moléculas de CD4 recombinantes en monos macacos con el fin de bloquear la infección. Se halló que los animales producían anticuerpos contra CD4. Estos anticuerpos carecen de efecto sobre la acción normal de las células *T* CD4, a pesar de lo cual inhiben la replicación *in vitro* del VIH y del VIS, el virus de la inmunodeficiencia de los simios. Ostensiblemente, los anticuerpos funcionan porque perturban el sitio de unión vírica de las células, impidiendo la ligadura y penetración del virus en las células *T* CD4. Si el virus no consigue abrirse paso, no puede destruir las células. Además, la inmunización con moléculas recombinantes de CD4, en los monos infectados con VIS, provocó la reducción o la desaparición del virus en la sangre durante períodos de un máximo de cuatro meses.



4. LOS MENSAJEROS QUIMICOS producidos por el sistema inmunitario, así el interferón gamma (*esferitas moradas del ángulo superior derecho*), pueden ser utilizados para multiplicar los ataques sobre un antígeno. Antes de que un antígeno sea "visto" por células *T* tiene que ser procesado por un macrófago y presentado sobre una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (*arriba, a la izquierda*). El interferón gamma multiplica este proceso (*abajo*) haciendo que los macrófagos presenten más antígenos, con lo que aumenta la actividad de las células *T*.

La frecuente aparición en los sidosos de cánceres que normalmente son raros, como el sarcoma de Kaposi, ha movido a pensar en la capacidad del sistema inmunitario para combatir esos tumores, aunque siga debatiéndose cuál sea el papel del mismo en la supresión del cáncer. Pero tal posibilidad, unida a la observación de que el sistema consigue a veces derrotar cánceres comunes, constituye la base de ciertas tentativas de tratamiento inmunoterapéutico del cáncer.

El elemento crítico en este caso es el refuerzo de la respuesta inmunitaria precoz ante un tumor. Si el sistema inmunitario pudiera reconocer y atacar los antígenos asociados al tumor antes de que éste llegase a adquirir un tamaño crítico, las posibilidades de barrer la enfermedad aumentarían mucho. Este tipo de intervención inmunitaria precoz resulta especialmente prometedora en cánceres con virus implicados, que exhiben antígenos asociados al tumor codificados por genes víricos. Al inyectar en células animales sanas uno de estos genes víricos, los linfocitos *T* matan todas las células donde se expresa la proteína del antígeno. En los tumores de los ratones, vacunas similares administradas tras la infección vírica impiden la aparición de neoplasias.

En otros cánceres, las moléculas asociadas a los tumores que hacen de antígenos podrían proceder de mutaciones génicas. Los genes en cuestión—oncogenes o genes supresores de oncogenes— participan en la proliferación celular. Tales mutaciones crean nuevos péptidos, o antígenos, contra los cuales pueden responder las células *T*. Se pretende ahora averiguar si esta última estrategia permitirá la producción de vacunas capaces de inducir una respuesta inmunoterapéutica contra tumores ya establecidos.

Aunque más destructivas que los anticuerpos, la mayoría de las células *T* se revelan ineficaces contra muchas proteínas asociadas a tumores. Mas, en situaciones donde no es así, se han podido aislar linfocitos *T* capaces de infiltrarse en los tejidos tumorales; estas células han servido de semilla para extensos cultivos *in vitro*, y luego han sido infundidas otra vez en el paciente. Exito técnico que sólo en contados casos ha traído una mejoría significativa del enfermo.

Una segunda solución consiste en dirigir anticuerpos monoclonales contra las moléculas presentes en la superficie de las células tumorales; lo mismo que en la opción anterior, esta estrategia ha cosechado éxitos limitados. Los anticuerpos contra el receptor de la interleucina-2, que se encuentra de ordinario en los cánceres provocados por el virus HTLV-1 relacionado con el sida, pueden pro-

ducir la remisión. Pero en otros tumores, para que este tratamiento tenga éxito es condición imprescindible que se rebaje la masa tumoral, por cirugía u otros medios.

Existe, sin embargo, una vía de ataque que parece prometedora. Los inmunólogos han podido inducir tanto la respuesta humoral como la mediada por células valiéndose de moléculas híbridas, esto es, estructuras artificiales que combinan las características de otras moléculas inmunológicamente importantes. Un híbrido interesante es el que consta de un anticuerpo antitumoral y de un superantígeno. Los superantígenos son proteínas, de origen microbiano en su mayoría, que poseen una excepcional capacidad para activar una proporción sustancial de linfocitos *T*, independientemente de su especificidad frente a antígenos. La porción "anticuerpo" del compuesto puede unirse a antígenos de la superficie tumoral. La parte "superantígeno" de la molécula logra convocar células *T* en abundante cuantía para que ataquen las células tumorales (las células *T* "creen" que están atacando al superantígeno). En los ensayos, tales híbridos anticuerpo-superantígeno han logrado la destrucción de células tumorales.

Los anticuerpos, además de proteger contra las enfermedades, pueden ser convertidos en antígenos de alta potencia, capaces de generar una enérgica respuesta inmunitaria. En los años sesenta, Jacques Oudin, del Instituto Pasteur, demostró que ciertos anticuerpos podían ser reconocidos como antígenos por otros anticuerpos. Oudin denominó "idiotípicos" a tales antígenos, mientras que los anticuerpos que reaccionaban con ellos eran "anti-idiotípicos". Niels J. Kerne generalizó la noción de anticuerpos y anti-anticuerpos en un cuadro de red inmunológica. En un modelo tal, algunos anticuerpos anti-idiotípicos reaccionan con el sitio de unión a los antígenos del anticuerpo idiotípico y adoptan el mismo aspecto que el antígeno propiamente dicho. Aunque el trabajo del Nobel Kerne se recibió con escepticismo, se ha demostrado que los anticuerpos anti-idiotípicos pueden efectivamente funcionar como el antígeno que remedan. Pueden, por consiguiente, alentar formas de inmunización activa y preventiva contra enfermedades infecciosas.

Podrían incluso prepararse anticuerpos que se encargaran de funciones propias de los antígenos o de las moléculas antigénicas. Uno de los primeros informes acerca de tal ampliación de funciones procede de experimentos con anticuerpos de la insulina. Se utilizaron anticuerpos contra la insulina para producir anti-anticuerpos. Cuando se estudió la actividad bioquímica de estos anti-anticuerpos se descubrió que reaccionaban con los anticuerpos contra la insulina, bloqueando así ataques contra ésta. Y lo que es más importante, se halló también que se unían a receptores celulares de la insulina y que, administrados a animales, reducían en éstos los niveles de glucosa en sangre. Es decir, algunos de los anti-anticuerpos funcionaban como la insulina.

Se demostró luego que las moléculas de anticuerpos remedaban funciones de diversas moléculas (ciertos neurotransmisores y determinadas moléculas reguladoras del sistema inmunitario). Aunque estos descubrimientos no han fructificado en tratamientos clínicos, la situación puede cambiar pronto. Se ha podido ya fabricar anticuerpos con capacidad enzimática, o sea, catalítica.

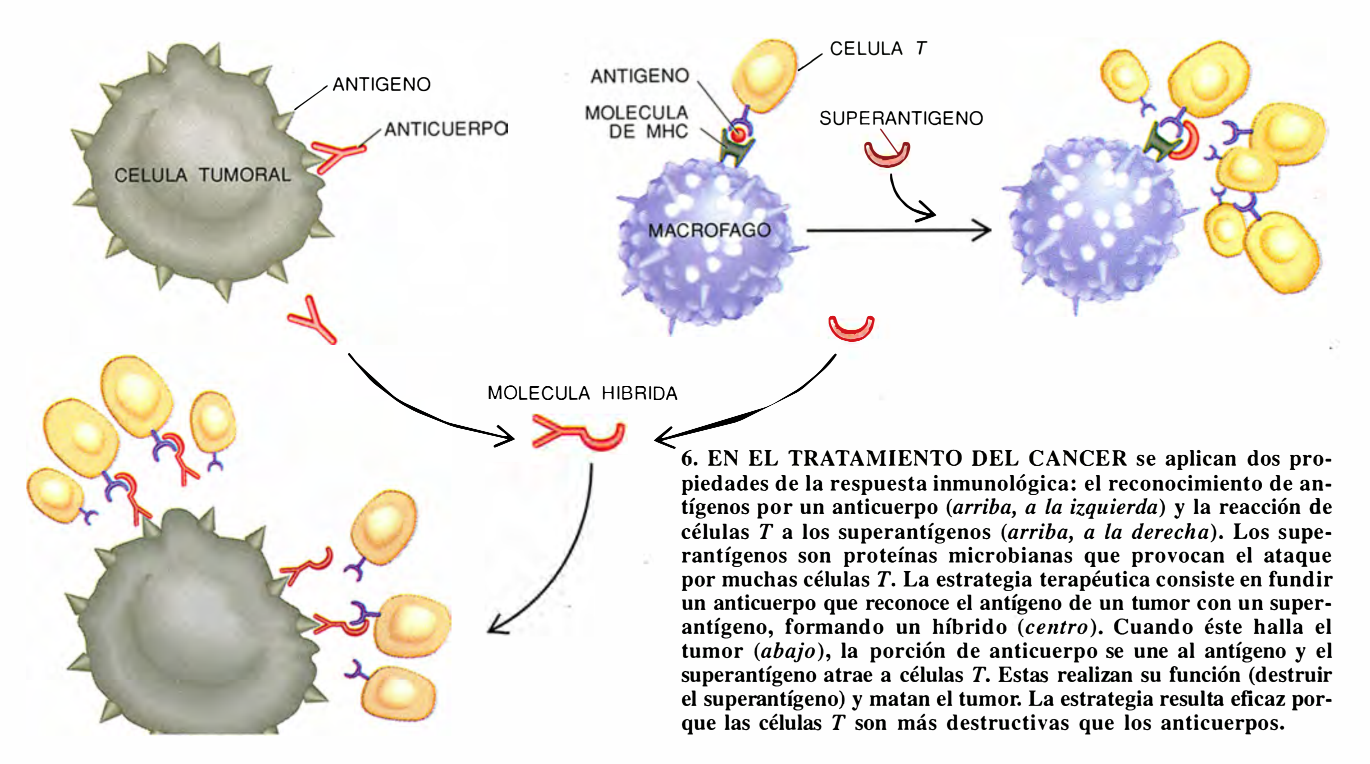
Estos anticuerpos catalíticos pueden ampliar la gama de actividades de los anticuerpos, permitiéndoles hacer mucho más que engarzarse en su diana. Entre las actividades enzimáticas realizadas por dichos anticuerpos se cita la ruptura de enlaces peptídicos convencionales, así como funciones enteramente nuevas, caso de la detoxificación de moléculas venenosas. Con tal fin, un equipo dirigido por Donald Landry diseñó un anticuerpo catalítico capaz de degradar la cocaína en el torrente circulatorio. Quizá los inmunólogos consigan pronto crear proteasas dotadas de la capacidad de escindir selectivamente una proteína esencial de la envoltura de virus letales, el VIH por ejemplo. Dado que la vida media de los anticuerpos *in vivo* es bastante larga, los anticuerpos dotados de actividad enzimática podrían paliar la falta de una enzima.

El enfoque privilegiado por el diseño de inmunoterapias se ha venido basando en los elementos específicos de antígeno (anticuerpos y células *T*), pero el panorama está cambiando muy deprisa. El aislamiento, la clonación, la expresión y la producción de una gran multitud de polipéptidos y proteínas farmacológicamente activos a partir de las porciones más antiguas del sistema inmunitario, no específicas de antígeno, han desembocado en nuevas sendas de investigación médica.

A lo largo de la evolución, nuestro sistema inmunitario fue desarrollando una batería de dispositivos encaminados a desarmar las infecciones. Así, encontramos a veces péptidos pequeños (cecropinas, defensinas y magaininas) en la piel y membranas mucosas de animales superiores e insectos. Estos péptidos destruyen muchas bacterias insertándose en la pared bacteriana y degradándola.

Se ha determinado recientemente

5. ANTICUERPOS CONTRA ANTICUERPOS para remedar sustancias biológicas y suspender la respuesta inmunitaria. En ciertas enfermedades el sistema inmunitario crea anticuerpos contra la insulina (*figuras rojas en la parte superior izquierda*). Podemos recolectar tales anticuerpos en el laboratorio (*centro*) e instar con ellos la producción de anti-anticuerpos (*figuras moradas del ángulo superior derecho*). Cuando son inyectados en un enfermo (*abajo*) los anti-anticuerpos bloquean los anticuerpos que dañan a la insulina. Se engarzan también al receptor de insulina y provocan el descenso de los niveles de glucosa.



6. EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER se aplican dos propiedades de la respuesta inmunológica: el reconocimiento de antígenos por un anticuerpo (*arriba, a la izquierda*) y la reacción de células *T* a los superantígenos (*arriba, a la derecha*). Los superantígenos son proteínas microbianas que provocan el ataque por muchas células *T*. La estrategia terapéutica consiste en fundir un anticuerpo que reconoce el antígeno de un tumor con un superantígeno, formando un híbrido (*centro*). Cuando éste halla el tumor (*abajo*), la porción de anticuerpo se une al antígeno y el superantígeno atrae a células *T*. Estas realizan su función (destruir el superantígeno) y matan el tumor. La estrategia resulta eficaz porque las células *T* son más destructivas que los anticuerpos.

que la función de estos péptidos no resulta mermada por ligeras alteraciones en su composición. Se pueden sintetizar péptidos a partir de aminoácidos de orientación dextrógira, o dextroaminoácidos, en lugar de ser construidos, como es habitual, a partir de levoaminoácidos (los levoaminoácidos son los aminoácidos biológicamente activos que se encuentran en nuestros cuerpos). Por sorprendente que parezca, estos péptidos formados con dextroaminoácidos tienen iguales efectos que sus isómeros ópticos (su reflexión en un espejo), son más estables y tardan más en degradarse. Este descubrimiento sugiere que los dextropéptidos no se ligan a receptores —de lo contrario no tendrían ninguna actividad— sino a lípidos específicos de la pared bacteriana. Por consiguiente, puede que los investigadores logren producir antibióticos de larga duración y autofundados, capaces de matar bacterias sin lesionar las células del hospedador.

Otras proteínas de interés farmacológico ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas. Destaca la familia de las citocinas. En esta familia de proteínas se integran las interleucinas, producidas por los leucocitos, y los interferones, que estimulan la actividad de los linfocitos y células carroñeras que digieren las partículas foráneas.

Los interferones deben su nombre al efecto que ejercen: se observó clínicamente que un paciente infectado con cierto virus parecía hallarse protegido contra un segundo virus merced a cierta peculiaridad inmunitaria que "interfería" y obstaculizaba la reproducción del virus. Tres son los tipos principales de interferones: alfa, beta y gamma.

Tras un período de desmesurada euforia por parte de los investigadores, los interferones están hoy haciéndose un hueco en el tratamiento de ciertas afecciones víricas, entre las que podemos citar las hepatitis B y C, los papilomas de laringe y algunos tumores bastante raros, como las leucemias de las células pilosas y los carcinoides del intestino. En fechas recientes han aflorado ciertos resultados muy positivos en el tratamiento de la esclerosis múltiple con el interferón beta, aunque las razones del éxito no son claras. El tratamiento con interferón gamma tiene el efecto contrario: produce mayor deterioro.

La verdad es que no conocemos bien el mecanismo efector subyacente de que se valen los interferones en las distintas enfermedades. De ahí que sus nuevas aplicaciones quizá deriven más de ensayos y errores que del conocimiento científico preciso.

El análisis pormenorizado de las leucinas se sale del marco de este artículo. Pronto conoceremos más de una veintena, y ya sabemos bastante acerca de algunas, lo que nos permite aventurar hipótesis. Se ha demostrado en sistemas experimentales que la inclusión de ciertas interleucinas, o de sus precursores, en tipos más convencionales de vacunas contra enfermedades infecciosas influyen en la composición y la intensidad de la reacción inmune subsiguiente. En ciertos casos, la producción simultánea en el tejido local de los antígenos del vector de la vacuna y de las interleucinas podrían ser sinérgicas, instando una respuesta intensificada y focalizada contra los antígenos.

La aparición de interleucinas en las enfermedades infecciosas no es asunto baladí. En dos enfermedades parasitarias, a saber, la esquistosomiasis y la enfermedad del sueño africana, se ha descubierto que la inducción de dos citocinas (el factor alfa de necrosis tumoral y el interferón gamma) son esenciales para la colonización por el parásito. Es esencial que las vacunas inmunoinductoras no sólo refuercen la producción de ciertas citocinas, sino que eviten la inducción de otras. Nuestro conocimiento de estos potentes compuestos continuará avanzando con el estudio de interleucinas puras, de ratones transgénicos que sobreexpresen una determinada interleucina y de ratones "bloqueados" que no expresan ninguna.

El descubrimiento de nuevas formas de tratamiento, como las que recurren a las citocinas, nos muestra que el sistema inmunitario humano guarda tesoros aún no desenterrados.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

IMMUNOLOGY. Jan Klein. Blackwell Scientific Publications, 1990.

VACCINES 93: MODERN APPROACHES TO NEW VACCINES INCLUDING PREVENTION OF AIDS. Dirigido por Harold S. Ginsberg *et al.* Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993.

¿Sobreviviremos?

Dado que huésped y microorganismo patógeno evolucionan a la par, ¿conservará el sistema inmunitario su predominio?

Avrion Mitchison

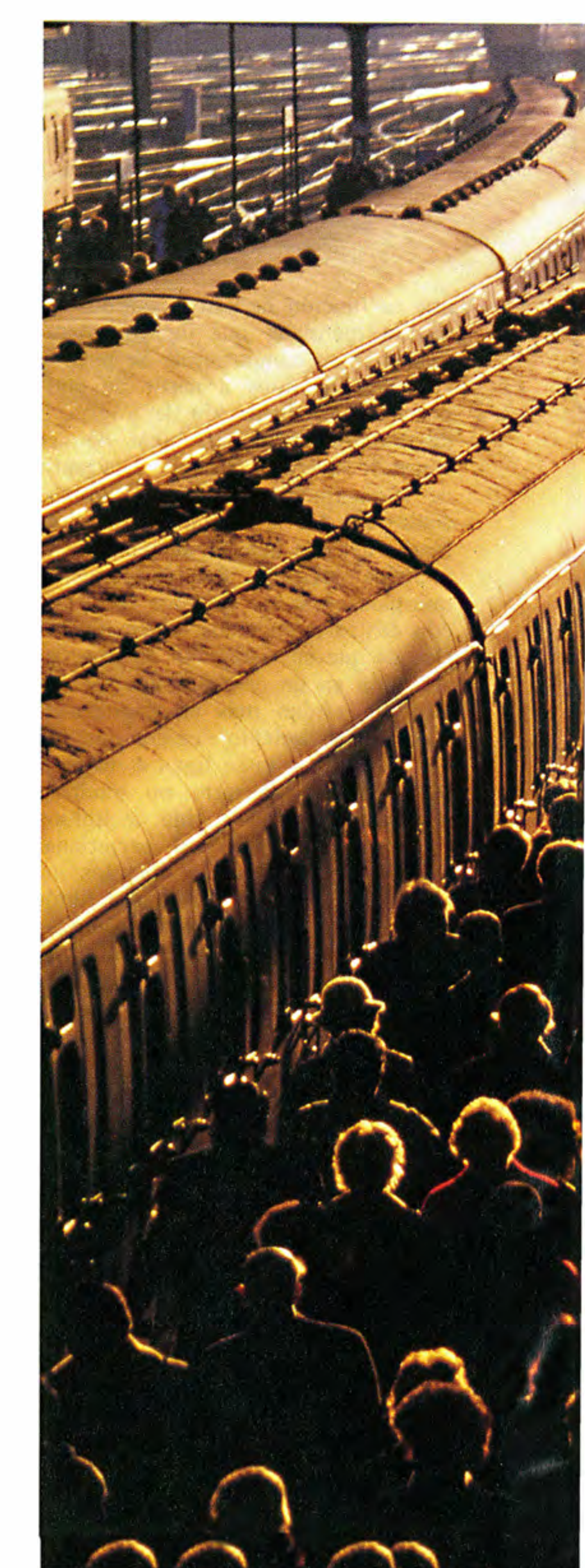
La especie humana ha existido en una forma muy parecida a la actual durante unos 200.000 años. A lo largo de este tiempo cabe suponer que el sistema inmunitario ha desempeñado un papel decisivo en nuestra capacidad de resistir la exposición a parásitos, bacterias, virus, toxinas y otros factores de riesgo que se hacen fuertes por interacción con la bioquímica de nuestro organismo. Debe advertirse que esta relación ha sido mutua y permanente, en la que los dos bandos han ido adaptándose por medios muy diversos, desde la guerra declarada hasta la acomodación e incluso la simbiosis. A medida que la relación ha seguido su curso, ni nosotros ni nuestros cohabitantes nos hemos estancado, hablando en términos evolutivos. Tan larga carrera debería por sí sola darnos confianza en que nuestra especie seguirá sobreviviendo, al menos en lo que se refiere al mundo microbiano. Pero tal optimismo podría convertirse fácilmente en tonadilla silbada al atravesar un cementerio, como si no fuera con nosotros.

La sombra de duda la han traído ciertos cambios operados en aspectos clave de las condiciones de vida de la humanidad. Nuestro sistema inmunitario se enfrenta hoy a desafíos más terribles que nunca. Durante quizás un siglo —intervalo insignificante en una perspectiva evolutiva— alrededor del 20 por ciento de la humanidad ha vivido en la moderna sociedad industrial, un entorno artificial que hemos construido, notablemente libre de los parásitos y gérmenes patógenos que desencadenan la respuesta de nuestro sistema inmunitario. ¡Pues muy bien! se dirá acaso. Sin embargo, conviene preguntarse por el efecto de subempleo que semejante progreso haya tenido sobre nuestras defensas.

Puede que el sistema inmunitario no disfrute ya del lujo de nuestra época. El transporte aéreo, el mayor crecimiento de la población y las megaciudades han aumentado muchísimo la facilidad con que las personas quedan expuestas a la acción de los patógenos. Por su parte, los microbios no se han dormido sobre sus laureles: continuamente están apareciendo otros nuevos. Existe hoy un virus que ataca a las defensas mismas de las que dependemos para sobrevivir: el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La bacteria *Legionella*, la espiroqueta de la enfermedad de Lyme y el virus de la fiebre del valle del Rift son otros ejemplos de la capacidad de la naturaleza para poner radicalmente en jaque a nuestro sistema inmunitario. Hasta los viejos gérmenes patógenos se inventan nuevas mañas: ciertas cepas, evolucionadas y drogorresistentes, del bacilo de la tuberculosis acaban de hacer estragos en centros urbanos industriales. ¿Terminarán esas tendencias con el confortable punto muerto

AVRION MITCHISON dirige el Centro de Investigaciones Reumáticas de Berlín. Estudió zoología en el Colegio oxoniense de la Magdalena bajo la tutoría de Sir Peter B. Medawar. Tras doctorarse en 1952, se incorporó a la Universidad de Indiana. Pasó luego por las de Edimburgo, Harvard, Stanford y Londres, siendo en esta última profesor y jefe del departamento de zoología desde 1971 hasta 1991.



1. UN RETO al sistema inmunitario lo representan el rápido aumento de la población humana, la aglomeración en megaciudades (*la foto recoge una instantánea de un andén de una estación de cercanías londinense*) y la existencia de medios de transporte muy desarrollados y veloces. Estos factores están cambiando nuestra relación con los virus, las bacterias y los parásitos.

al que se había llegado? ¿Seguirán coexistiendo *Homo sapiens* y microbios, o se alzará un bando con la victoria?

Una parte importante de la respuesta a esta pregunta la encontramos en la historia evolutiva del sistema inmunitario. Hemos de volver la vista atrás algunos cientos de millones de años, hasta la época en que los primeros vertebrados evolucionaron a partir de sus antepasados invertebrados, pues fue entonces cuando apareció el sistema inmunitario. La investigación descubre un hecho significativo: se ha recurrido siempre al sistema inmunitario con el fin exclusivo de defender el organismo contra la infección. Ningún otro factor externo lo configuró. Esta observación vienen hoy a confirmarla esos experimentos de la naturaleza, rarísimos, en los que nacen niños con un sistema inmunitario disfuncional por culpa de la mutación de un gen decisivo.

Si no reciben el tratamiento adecuado, morirán de alguna infección. Sólo pueden sobrevivir en el ambiente estéril de la burbuja, una cámara aislante. El mismo experimento natural demuestra que la protección contra el crecimiento aberrante dentro del huésped no afecta al desarrollo del sistema inmunitario. En los bebés burbuja y en sus correlatos animales —ratones con un defecto congénito del timo, por ejemplo— no se da una alta incidencia de la mayoría de los tipos de cáncer.

Estos experimentos naturales descartan otras dos funciones que se habían esgrimido. Algunos investigadores han propuesto que el siste-

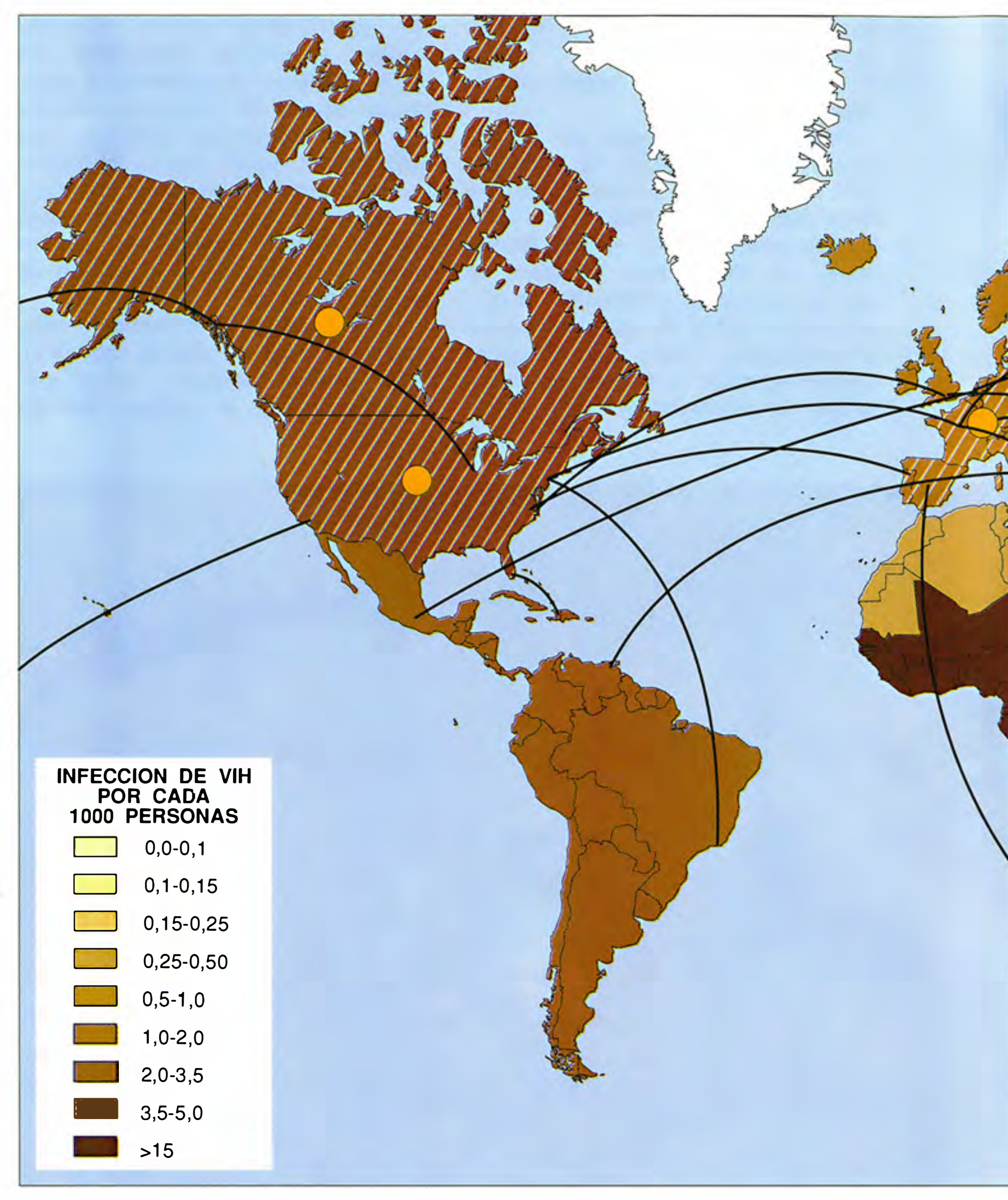


ma inmunitario estimula la formación de glóbulos rojos. Sin embargo, los partícipes del experimento natural siguen produciendo cantidades normales de eritrocitos. Otros estudiosos han sugerido que el sistema inmunitario puede evitar ciertas formas de esterilidad defendiéndose contra los efectos de los leucocitos paternos. Pero ocurre que los ratones con un defecto congénito del timo se reproducen perfectamente si se los mantiene en un ambiente semiestéril.

Estos hallazgos no significan necesariamente que resulte imposible conseguir que el sistema inmunitario ataque a las células cancerosas o facilite la reproducción. Pero hay que ser realistas: costará bastante inducirle a que lleve a cabo tareas a las que no se ha ido acostumbrando en el curso de la evolución.

Además de la unicidad de su misión, la consideración de la historia del sistema inmunitario nos revela un segundo rasgo principal: al parecer, este sistema ha evolucionado siguiendo un proceso de elaboración. Se ha hecho con ese poder protector mediante la incorporación de diversas defensas que existían en los invertebrados. No se limitó a desechar aquellos mecanismos y sustituirlos por algo mejor.

Entre los sistemas perfectamente operativos que protegen a los invertebrados se cuentan los fagocitos deambulantes y las proteínas que flotan libres en los fluidos corporales; ambos pueden adherirse a las bacterias invasoras. Estas defensas están capacitadas para cumplir la mayoría de las funciones de un sistema inmunitario maduro, si exceptuamos la de establecer una respuesta reforzada contra invasores conocidos de antemano. Las defensas ancestrales carecen de memoria específica, nota distintiva de un sistema inmunitario propiamente dicho.



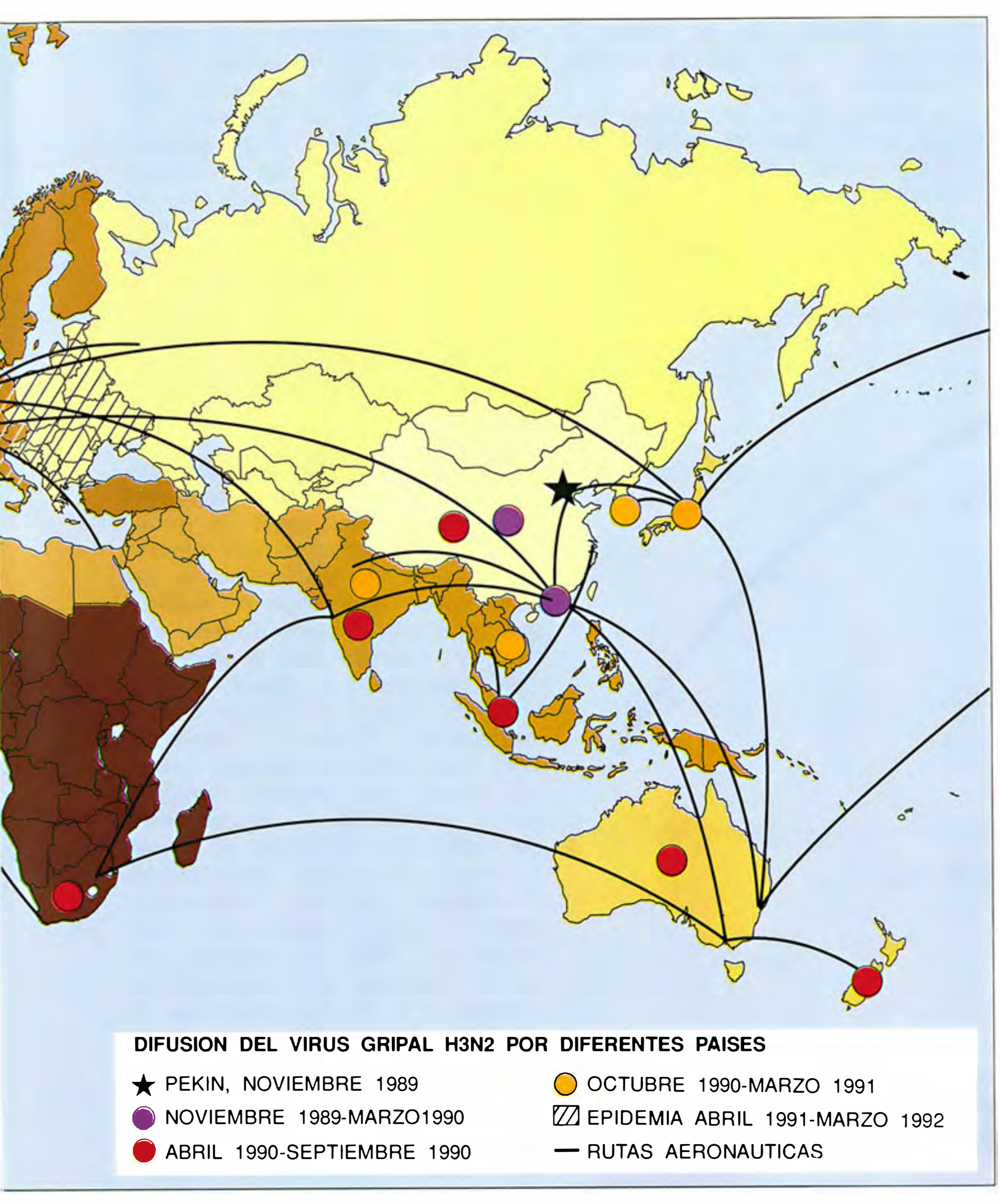
2. LA RAPIDA DIFUSION DE LA ENFERMEDAD mediante los viajes aéreos y otras modalidades de transporte es un hecho de la vida contemporánea. Graves y a veces mortíferas enfermedades infecciosas, como las causadas por diversas cepas del

Habiendo evolucionado en presencia de esas defensas no adaptativas, y remotas en su origen, el sistema inmunitario incorpora algunos elementos de éstas para sus propios fines. No es concesión a la fantasía el remontarse hasta aquellas formas ancestrales para descubrir el origen del sistema del complemento o de las células presentadoras de antígenos. Se encuentran moléculas tan antiguas como los receptores del complemento en los linfocitos modernos. Nuestros macrófagos lucen moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), estructuras que proceden de las células fagocíticas de los invertebrados.

El sistema inmunitario parece haber creado su capacidad de reconocer los antígenos y organizar ataques contra ellos evolucionando desde proteínas defensivas "mudas" (las del complemento) e incorporándolas. El sistema nervioso siguió un curso evolutivo muy similar. Se hizo más enrevesado, a buen seguro, para llevar a cabo funciones de mayor complejidad. Así, su porción más antigua, el tallo cerebral, interviene en las funciones automáticas, como el latido y la respiración; el cerebelo rige los movimientos motores complejos, mientras que el cerebro funciona como la sede de la consciencia, interviene en la percepción y coordina todo el conjunto.

La semejanza entre los dos sistemas se extiende a la estructura y a la función. En la levadura, organismo antiquísimo, se reconoce ya un citoesqueleto constituido por una disposición característica de proteínas especializadas. El citoesqueleto no se limita a servir de sostén pasivo de la estructura celular; en el caso de nuestras neuronas, por ejemplo, es la maquinaria que mueve, desde el interior celular hasta la sinapsis, las vesículas portadoras de los transmisores; en el caso del sistema inmunitario, las células presentadoras de antígenos acuden a un método similar para ingerir el material foráneo, fragmentarlo y presentar sus componentes esenciales al mundo exterior.

Por desgracia, nos es imposible



virus de la gripe, el sida y nuevos brotes farmacorresistentes de la tuberculosis se expanden con rapidez por todo el mundo, pasando con frecuencia de los países subdesarrollados a los industrializados.

rastrear la mayoría de los pasos que fue dando en su evolución el sistema inmunitario. Casi todos los avances decisivos acontecieron, tal parece, en una fase muy primitiva de la evolución de los vertebrados, estadio que se halla escasamente representado en el registro fósil y del cual sobreviven pocas especies. Hasta los vertebrados más primitivos de los hoy existentes parecen reordenar sus genes codificantes de los receptores de antígenos y poseer células *T* y *B* distintas, así como moléculas de MHC. Así pues, el sistema inmunitario surgió con todos sus pertrechos. Es una pena que haya persistido un número tan exiguo de experimentos evolutivos de la transición hacia el mundo vertebrado.

Sólo en el caso de las inmunoglobulinas podemos discernir bastantes vestigios de una secuencia evolutiva. Según cabe presumir, el primer sistema constaría exclusivamente de un gen productor de inmunoglobulina. Este se reprodujo rápidamente, estableciendo una serie de duplicados, cada uno de los cuales formaría una molécula diferente de inmunoglobulina. Emergerían después los mecanismos de control que pudieron dirigir la producción de segmentos génicos separados que estarían capacitados para recombinarse. Hasta los humanos conservan en un rincón de su sistema inmunitario algo de la disposición primitiva: los genes que controlan la síntesis de la cadena ligera lambda de las inmunoglobulinas, una forma de la cual consta de sólo dos miembros.

Las moléculas de inmunoglobulina, las proteínas más características del sistema inmunitario, se combinan con el antígeno para señalar su presencia a otros leucocitos o para iniciar las destructivas reacciones en cadena del complemento. Tales proteínas pueden estar agrupadas en superfamilias. Se ha observado que la mosca de la fruta, *Drosophila*, pone en juego moléculas similares a las de las superfamilias de la inmunoglobulina, si bien no poseen función inmunitaria; se trata de moléculas de adhesión celular que dirigen el crecimiento de las neuronas en las larvas.

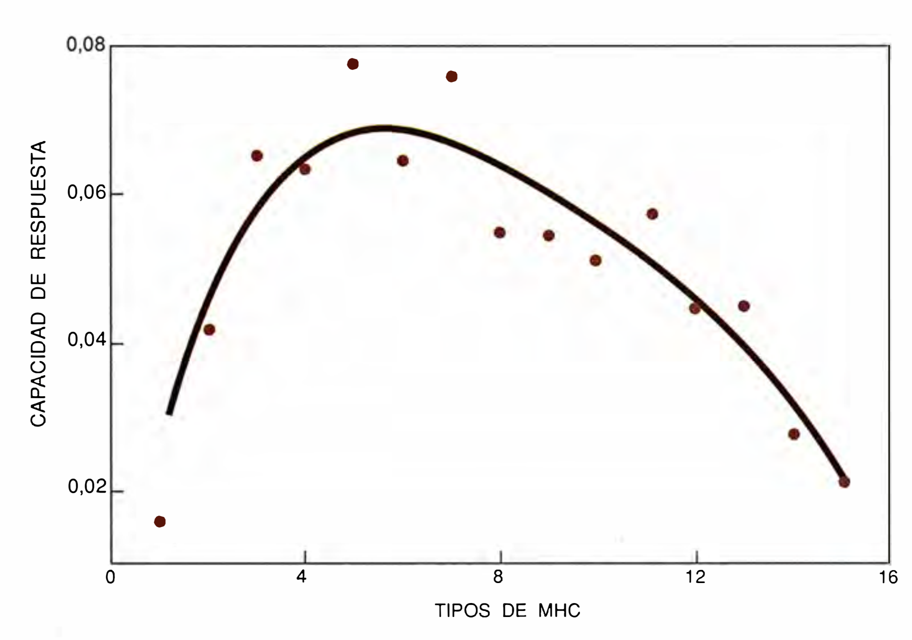
Ciertas moléculas de interés inmunitario son aún más antiguas. Fijémonos en las bacterias, que poseen proteínas transportadoras homólogas a las que nuestras propias células emplean para acarrear péptidos hasta las moléculas de MHC. Una vez aquí, las proteínas cargan los péptidos en el surco de presentación del antígeno. El rasgo más notorio del sistema inmunitario es que sus proteínas se han diversificado y especializado hasta un punto sin precedentes, excepto en el sistema nervioso. Son contadas las moléculas del sistema inmunitario realmente nuevas. La selección natural —o, para decirlo con Francis Crick, el "hojalatero" —necesita sólo un número limitado de piezas para su labor componedora.

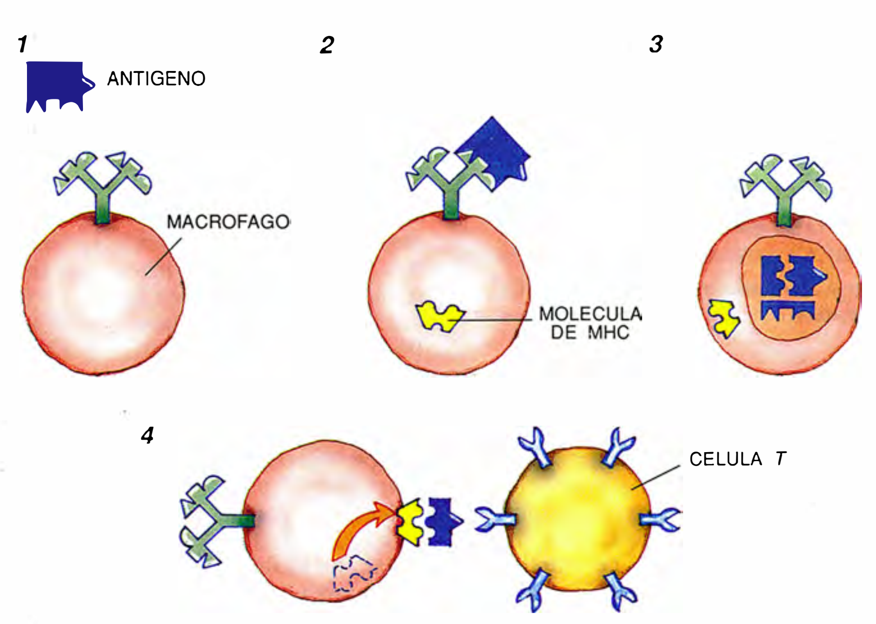
La investigación sobre el sistema inmunitario de los peces y los anfibios acaba de descubrir otro interesante superviviente. Estos vertebrados de sangre fría tienen sistemas inmunitarios que responden con pausada lentitud, equipados con receptores de antígenos poco diversificados; por botón de muestra, el renacuajo de la rana común sólo produce unas 100 moléculas de anticuerpo diferentes. Por otro lado, las ranas tienen unos potentes péptidos defensivos, las magaininas, que perforan las paredes de las células bacterianas. Moléculas que funcionan igual que las magaininas, tales como las escualaminas de los tiburones y las cecropinas sintetizadas por los insectos (y quizá por otras muchas especies), se han encontrado en todo el reino animal... incluso en criaturas de sangre caliente.

A medida que el sistema inmunitario fue ganando en importancia y complejidad, sufrió una serie de reorganizaciones internas con transacciones e intercambios de diverso tipo. El hecho de que los recursos metabólicos de un organismo sean

limitados obliga a esas operaciones de economía. La inversión en sistemas efectores, filo cortante con el que células asesinas y anticuerpos guillotinan virus y bacterias, ha de equilibrarse con la inversión en sistemas reguladores necesarios para mantener bajo control la empresa entera. Así, en el sistema inmunitario humano abundan más las células *T* reguladoras, o CD4, que las células de cualquier otra clase.

Lo mismo que en un contexto etológico, resulta aquí inevitable apelar al lenguaje del mercado libre. Los inmunólogos seguirán los pasos de quienes dedicaron buena parte de su tiempo a valorar la inversión de los ciervos en cornamentas o la ventaja neta que obtiene el colibrí de su búsqueda de flores jóvenes. ¡Qué perfecta imagen en miniatura del mercado la que ofrecen los ganglios linfáticos y el bazo! En los centros germinales de esos órganos, las células *B* en transformación compiten furiosamente entre sí por la menguada cantidad de antígeno que les es necesaria para sobrevivir. Las ganadoras tienen asegurada la recompensa de la replicación masiva. Las células que no encuentran antígeno sucumben.





3. NUMERO OPTIMO de tipos de MHC. La cifra depende de que haya un equilibrio entre la necesidad de responder a grandes cantidades, quizá muchos millones, de microorganismos invasores y la necesidad de evitar la autoinmunidad. La observación, así como las simulaciones hechas con ordenador, al estilo de las realizadas por Philip E. Seiden, de IBM, de quien proviene la gráfica superior, muestran que el número óptimo de tipos de MHC está entre 4 y 8. La ilustración de abajo enseña cómo la molécula MHC presenta el antígeno a las células *T* coadyuvantes. El proceso comienza cuando un macrófago se encuentra con un antígeno (*1*). El macrófago atrae el antígeno y se lo traga (*2, 3*). Una vez ingerido, la célula lo degrada y lo combina con una molécula de MHC (*4*). El macrófago expone el compuesto antígeno-molécula de MHC en su membrana externa (*abajo, a la derecha*), donde puede ser descubierto por una célula *T;* ésta alerta entonces a las células *B* para que sinteticen anticuerpos que movilicen otros componentes del sistema inmunitario.

Donde la naturaleza deja de suministrar pruebas que respalden las investigaciones sobre la evolución, los inmunólogos han tomado en préstamo un instrumento de los economistas: la creación de modelos por ordenador. Franco Celada, del Hospital metropolitano de Enfermedades Articulares de Nueva York, y Philip E. Seiden, del Centro de Investigaciones Thomas J. Watson de IBM, han ideado un autómata celular que remeda los episodios celulares que se suceden en el seno del sistema inmunitario. Conjuntos de células *T*, células *B* y células presentadoras de antígeno, simuladas y convenientemente dotadas de receptores y moléculas de MHC, se exponen (en sentido figurado) a la presencia de antígeno, y se les deja interactuar. El autómata responde bien a la estimulación antigénica, organizando respuestas primarias y secundarias fáciles de reconocer.

Se obtienen resultados más interesantes cuando se le plantean cuestiones de mayor calado; por ejemplo: ¿cuál es la cuantía óptima de tipos de MHC por individuo? El programa contesta haciendo un balance entre la ventaja que constituye el poder presentar cada vez más péptido y la desventaja que representa el suprimir un número creciente de células del repertorio de las *T*. Recuérdese que, además de presentar el antígeno, la molécula de MHC identifica el tejido como propio. Por tanto, un aumento de moléculas de MHC significa un crecimiento de la cantidad de autoantígenos; lo que exige, en consecuencia, que se suprima el número correspondiente de células *T* para evitar la autoinmunidad. Además, la merma en tipos de MHC reduce en última instancia la flexibilidad de la respuesta ante microorganismos invasores.

Tras algunas operaciones, el modelo nos da una cifra comprendida entre cuatro y ocho, en buena coherencia con la observación. Aunque no



Agendas: compartidas y sin compartir

De acuerdo con Richard Dawkins, de la Universidad de Oxford, la relación entre el microorganismo patógeno y su anfitrión va de la absoluta compatibilidad a la total divergencia, a tenor de la fracción de agenda para la supervivencia que compartan. Cuando el genoma de un patógeno viaja en los gametos de su hospedador, participan ambos del mismo proyecto y así "acuerdan" que el anfitrión se mantenga sano y apto para la reproducción. Los gametos de muchas especies de mamíferos, incluido el mapache, portan un importante complemento de tales genes víricos, benignos y útiles. La relación entre el virus de la rabia y su hospedador ilustra el efecto opuesto. El virus, que se propaga a través de la saliva, tiene poco interés por la supervivencia de su hospedador. La tendencia histórica de las relaciones entre los humanos y sus patógenos ha sido —cree el autor— hacia la agenda compartida.

sea el primer modelo matemático ideado sobre el sistema inmunitario, sí es, con mucho, el recurso más manejable y atractivo de cuantos se han desarrollado para explorar estos temas evolutivos. Su prueba de fuego vendrá cuando intente dar respuesta a cuestiones cuya solución aún se desconoce.

Un problema afín tiene que ver con el surco de presentación del antígeno de las moléculas de MHC. ¿Por qué admite esa hendidura una secuencia de exactamente nueve aminoácidos? Un bioquímico poco avisado diría que ese tamaño es un puro accidente de la geometría de la molécula de MHC. Un biólogo evolucionista algo más perspicaz no se contentaría con esa salida. Aduciría, en cambio, que la longitud del surco tal vez refleje un equilibrio de la presión de selección entre dos necesidades opuestas: la de conservar en lo posible el repertorio de células *T* y la de impedir a los parásitos que fabriquen proteínas invisibles para el sistema de las células *T*. Por ejemplo, si un surco alojase solamente seis aminoácidos, podrían estar presentes en las proteínas propias casi todos los hexapéptidos posibles, con la consiguiente eliminación de la mayoría de las células *T*; pero si el surco diera acomodo a 14 aminoácidos, los parásitos podrían evolucionar en el sentido de evitar la incorporación en sus proteínas de péptidos capaces de enlazarse.

Podemos imaginarnos a los vertebrados primitivos ensayando varias longitudes hasta dar con la que mejor encajara. Se trata, sin embargo, de una posibilidad que queda todavía fuera del alcance de los actuales modelos informáticos, pero se conseguirá sin duda en el futuro.

¿Cómo conciliar esta apremiante necesidad de economía, economía lograda de hecho ya en muchos aspectos, con otros caracteres manifiestamente despilfarradores del sistema inmunitario? Los leucocitos, pongamos por caso, se agrupan en varias clases repetidas, dotada cada una de un armamentario bastante completo de receptores antigénicos. Podemos aventurar, sin disparatar, que la ventaja de esta repetición consiste en que posibilita la especialización. Para habérselas debidamente con los diferentes parásitos se necesitan diferentes inmunoglobulinas; a modo de ejemplo, la IgA es la más eficaz contra las lombrices intestinales. Cada inmunoglobulina demanda su propio clon de células *B*.

De manera similar, las células *T* citotóxicas proporcionan una defensa apropiada contra virus (el de la gripe, por ejemplo) y contra bacterias intracelulares (así, *Listeria*). Y la división tajante en células *T* y células *B* refleja, al menos en parte, la ventaja de dar a las primeras la responsabilidad de la autotolerancia y permitir con ello a las segundas prestarse a la hipermutación. No resultaría nunca combinarlas unas con otras. Imagínese a las células *T* de una población exoneradas de células autorreactivas en el timo (lo que de hecho ocurre) y generando entonces aquéllas, por hipermutación, nuevos receptores (algo privativo de las células *B*): ¡acabaría eso en una pérfida autoinmunidad!

Podemos ya empezar a enhebrar algunas soluciones a la cuestión planteada. Me gustaría hacerlo despejando un posible malentendido. La explicación que de la evolución del sistema inmunitario he dado hasta aquí podría inducir a pensar que, en buena parte, el proceso se cerró hace mucho. La verdad es muy otra. Puede asegurarse casi con toda certeza que el sistema inmunitario humano evoluciona actualmente de una generación a otra con una celeridad sin precedentes. Gran parte de este cambio afecta a los genes polimórficos, genes que expresan muchas formas distintas de la misma molécula de MHC o anticuerpo. Nuestro sistema inmunitario es intensamente polimór-

fico, mucho más que cualquier otra parte de nuestro organismo. Estas moléculas varían de un individuo a otro hasta tal punto que una determinada combinación difícilmente aparece duplicada. Este estado de cosas refleja la multiplicación de nuestros parásitos, que se reproducen mucho más rápidamente que nosotros y pueden, por ello, evolucionar más deprisa.

En cuanto a otras formas de polimorfismo, por ejemplo el cromatismo alar de las mariposas, tal diversidad viene verosímilmente sostenida por la selección en favor de los heterocigotos; con este nombre se designan los individuos que poseen copias diferentes de cada gen, en nuestro caso los genes que fomentan la variabilidad de las moléculas que se enlazan con el antígeno. Un individuo disfruta de una clara ventaja si tiene, además de los cuatro a ocho loci génicos antes mencionados, dos genes diferentes en cada locus. Esa disposición eleva al máximo las posibilidades de engarzarse a un péptido, por lo menos, de cada proteína vírica o bacteriana.

El polimorfismo del MHC reviste mayor complejidad y encierra mayor interés que la simple selección en favor de respuestas inmunitarias frente a los parásitos. Acontece también el fenómeno contrario: un proceso vigoroso crea con toda probabilidad una rica variedad de genes cuyos productos suprimen la respuesta inmunitaria. Esos genes se encargan de amortiguar una reacción inmunitaria que dañe directamente al cuerpo en el transcurso de la respuesta ante un microorganismo patógeno.

Donde mejor puede verse el equilibrio entre los dos tipos de control es en la lepra, enfermedad que aflige a más de un millón de personas en las regiones tropicales. Desapareció de Europa hace escasos siglos y por causas desconocidas. Los sujetos infectados con la bacteria de la lepra responden de distintos modos. Tore Godal, de la Organización Mundial de la Salud, halló que la mayoría de los pacientes se liberan de la infección y sólo les quedan vestigios de reactividad en su sistema inmunitario. Otros adquieren una infección "tuberculoide", en la que el cuerpo incoa una respuesta de células *T* vigorosa, aunque sólo parcialmente eficaz. Los de un tercer grupo desarrollan una condición "lepromatosa", en la que se anula la respuesta de células *T*. La piel se llena de bacterias infecciosas, pero la vida puede proseguir con relativa normalidad. En los casos en que la respuesta no se ha suprimido del todo, la inmunopatología tiende a manifestarse. El equipo de René de Vries, del Hospital Universitario de Leiden, ha demostrado con solidez que los genes del MHC, sobre todo, ejercen el control del espectro de respuestas.

Sin duda, la mayoría de estos genes inmunosupresores sobreviven en las sociedades industriales como reliquias de infecciones crónicas del estilo de la lepra. Con ello nos proporcionan (bien que accidentalmente) una medida de protección contra las enfermedades de autoinmunidad y los trastornos alérgicos. El equipo de Donald J. Capra, del Hospital Clínico de la Universidad de Texas en Dallas, dirigió un extenso estudio de diabéticos insulinodependientes que respondieron a una llamada de la radio local. Hallaron en su muestra muchos menos genes de MHC de cierto tipo (HLA-DQw 1.2) que los que habría sido de esperar por su frecuencia en los individuos sanos de control. Presumiblemente, tales genes anulan la respuesta inmunitaria que destruye las células beta del páncreas humano. Se han comprobado observaciones parecidas con otros genes HLA en la artritis reumatoide y la vasculitis.

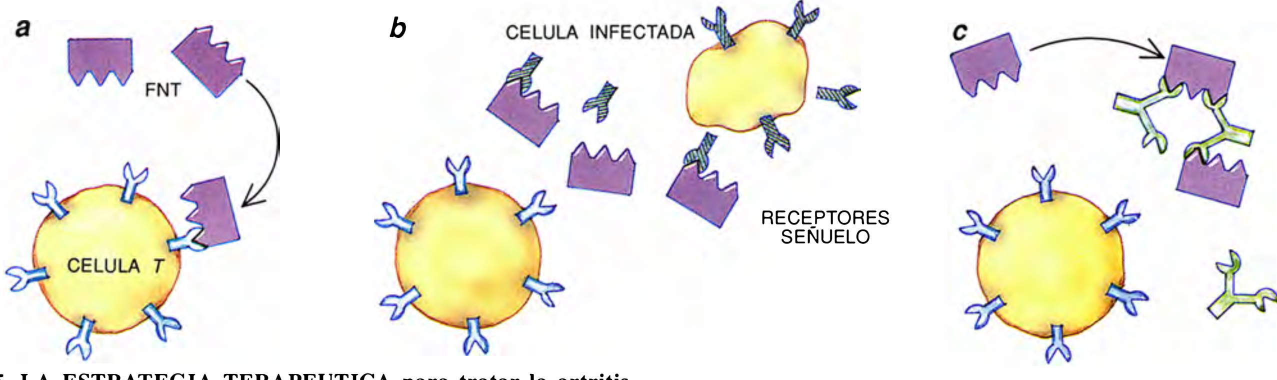
No parece que el efecto protector baste para explicar la supervivencia de esos genes. (Se trata de trastornos raros y que afligen principalmente a una población de edad avanzada.) Pero sí despiertan éstos el interés de los investigadores. En el Centro de Investigación sobre el Reuma de Berlín creemos que la protección viene garantizada por citocinas inhibidoras tales como el factor de crecimiento beta transformador. Indagamos tratamientos que remeden tales efectos genéticos. Hemos adoptado

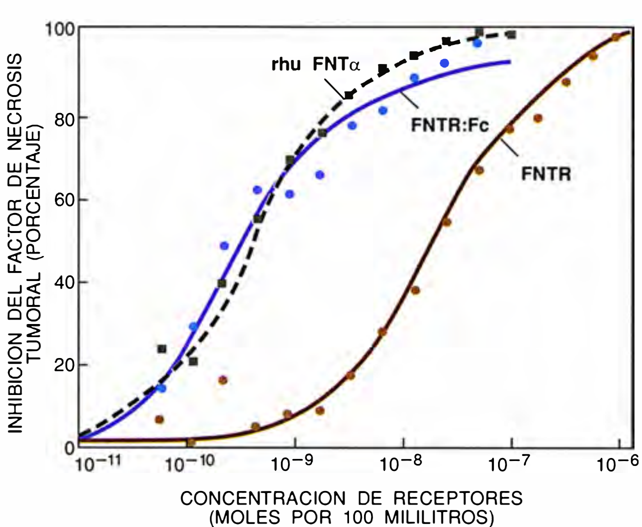






4. LA LEPRA, enfermedad que ya no es endémica en Europa, manifiesta un rango de patologías que es el resultado de la capacidad del sistema inmunitario de autosuspenderse cuando existe el riesgo de que una respuesta suya perjudique al propio individuo. En el paciente de la izquierda se han expresado genes que han conducido a una falta de respuesta eficaz. En consecuencia, el bacilo de la lepra se multiplica y congrega en las ampollas llenas de líquido que resaltan sobre la piel. En el paciente del centro, una eficaz respuesta inmunitaria ha motivado que sólo aparezca una lesión bajo el cuero cabelludo. La mano de la derecha pertenece a un paciente en el que se organizó una vigorosa defensa inmunitaria, aunque no se eliminaron todas las bacterias. En estos casos intermedios, la respuesta inmunitaria daña los tejidos.





5. LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA para tratar la artritis reumatoide parte de una maniobra defensiva que el virus de la viruela efectúa contra la inflamación. Iníciase una respuesta inflamatoria cuando un mensajero molecular que circula entre células del sistema inmunitario, el llamado factor de la necrosis tumoral (FNT), se incrusta en su receptor (*a*). Para bloquear la respuesta inflamatoria, los virus alojados en las células que serían destruidas por la reacción inducen la síntesis de receptores señuelos (*b*). Estos se acoplan con el FNT antes de que el mensajero pueda contactar con una célula del sistema inmunitario, respuesta que ha inspirado a los investigadores de la Immunex Corporation de Seattle una terapia para la artritis reumatoide, enfermedad causada por inflamación. Immunex está desarrollando un FNT señuelo constituido por dos receptores artificiales acoplados a un fragmento de anticuerpo. Razonan que ese compuesto en Y competirá eficazmente por las moléculas de FNT, abortando con ello la respuesta inflamatoria autoinmune (*c*). Los primeros resultados han sido satisfactorios (*derecha*). El receptor artificial FNTRs:Fc inhibe la respuesta en células cultivadas a concentraciones muy inferiores a aquellas en que lo hacen otros receptores de FNT, en cuya función se realizó el ensayo.

ese enfoque influidos por el trabajo innovador de Howard L. Weiner, de la Universidad de Harvard, sobre la esclerosis múltiple, publicado a comienzos de este año.

La evolución de los mecanismos inmunosupresores no es más que un ejemplo del condicionamiento recíproco entre hospedadores y parásitos en su desarrollo a lo largo del tiempo; pero hay otros muchos casos. A decir verdad, cuanto más ahondamos en el conocimiento de las moléculas del sistema inmunitario, más nos sorprenden tales adaptaciones. Ciertos virus utilizan moléculas del sistema inmunitario para lograr el acceso a las células hospedadoras.

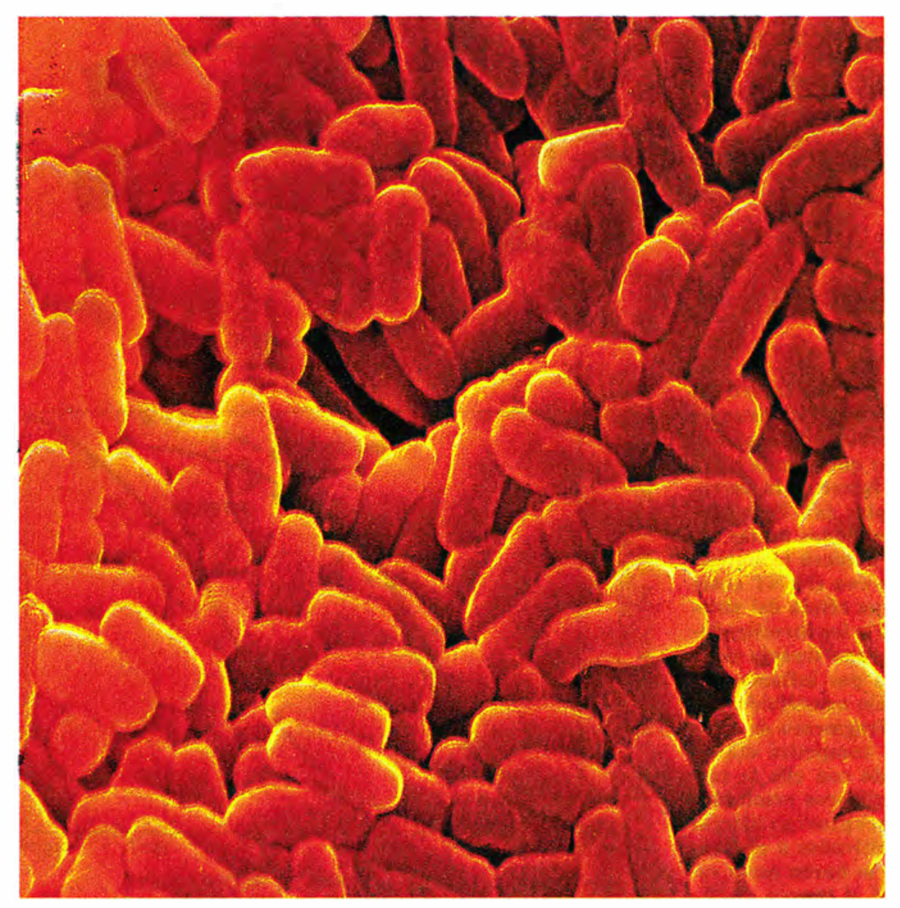
Esa misma habilidad explotadora que distingue a los gérmenes patógenos puede ser en ocasiones explotada por la especie humana. El grupo de John P. Tite, de los laboratorios Wellcome, ha definido una secuencia de la invasina bacteriana, una proteína que facilita la invasión del tejido hospedador. La secuencia se une a integrina, proteína de la superficie de la célula hospedante. El equipo de Tite espera utilizar esta información para construir moléculas que bloqueen la invasina. El descubrimiento de que ciertos virus sintetizan proteínas de unión a citocinas ha intrigado a los científicos de la Immunex Corporation de Seattle. Las proteínas en cuestión refuerzan la virulencia inhibiendo, presumiblemente, la respuesta inmunitaria. Los expertos de Immunex están construyendo proteínas similares con el fin de controlar la artritis reumatoide, una enfermedad autoinmunitaria.

En el otro extremo del espectro, numerosas secuencias de ADN vírico han logrado integrarse en el genoma humano y nunca se expresan (la mayoría de las variedades del color del pelaje de los hámsters, tan apreciados por algunos, resultan del bloqueo génico operado por esas secuencias víricas). Las secuencias pueden también emplearse con fines que nada tienen que ver con la replicación vírica; en este sentido, ciertos genes víricos que determinan superantígenos endógenos se han conservado en el genoma del ratón. Desde allí, eliminan los productos de otros genes denominados genes V, que rigen la síntesis de proteínas constituidas en sitios de anclaje para los superantígenos bacterianos.

Podemos empezar a verle un sentido a esta coevolución si introducimos el principio de la "agenda compartida", de Richard Dawkins. El ADN de un virus endógeno latente tiene las mismas necesidades que el ADN de su hospedador: ambos comparten el mismo plan de acción. No ocurre así con el virus que, tras breve período de latencia, mata a su huésped; se comparte en este caso muy poca agenda. Habría que añadir que la latencia completa (la incorporación en el ADN del anfitrión) es fenómeno desacostumbrado, pues la mayoría de los virus no sintetizan retrotranscriptasa, la enzima necesaria para la incorporación.

La exigencia de transmisión que lleva el parásito tiende a reforzar los planes compartidos, y sin apenas excepciones ésa ha sido la dirección seguida por el curso evolutivo. Sólo las formas de infección nuevas, así los virus de reciente transmisión desde otras especies, traen consigo su propio proyecto. Rara vez, si alguna, le compensa a un parásito matar a su anfitrión, realidad ésta a la que deberíamos estar profundamente agradecidos.

¿Podemos confiar en que este vivir y dejar vivir, largamente mantenido, persista en el mundo moderno? Nunca hubo tantas facilidades para



6. NUEVA CEPA desencadenante de tuberculosis. De extraordinaria virulencia, se muestra resistente también a la acción farmacológica. Estas formas alteradas de los microorganismos patógenos tradicionales, y de gérmenes nuevos (por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana, o VIH agente del sida, y la *Legionella* causante de la "enfermedad del legionario"), ponen en un aprieto al sistema inmunitario humano, si no lo arruinan.

mezclar hospedadores y parásitos carentes de experiencia recíproca anterior. Cada decenio incrementan la población mundial unos mil millones de seres humanos. Muchos de ellos se apiñan en megaciudades de los países en vías de desarrollo. El avión facilita el movimiento de millones de personas alrededor del globo. El pasado reciente nos ilustra sobre lo que puede suceder cuando las personas se topan con un germen patógeno del que ni la evolución humana ni su sistema inmunitario les protegen; lo recoge gráficamente una vieja canción referida al paludismo:

"¡Golfo de Benín, golfo de Benín,
cuán pocos salen
de tantos llegados aquí!"

Los cruces y promiscuidad de los siglos de comunicaciones marítimas constituyen una segunda razón por la que el sistema inmunitario debe estar cambiando con especial celeridad. Robert C. Gallo, del Instituto Nacional del Cáncer, ha defendido convincentemente que el VIH puede hundir sus raíces en un complicado paso, de simios a humanos, de dicho virus de la inmunodeficiencia. Poca duda cabe de que las epidemias de gripe, que azotan el mundo entero, tienen idéntico origen; podrían iniciarse cuando una nueva variedad del virus salta una barrera interespecífica para propagarse, con los viajeros, por doquier.

Aunque nuestra destreza para manipular el sistema inmunitario se refina día a día, la mejor defensa natural contra la mayoría de los gérmenes patógenos nuevos y viejos reside en el polimorfismo del sistema inmunitario, que contrarresta la ventaja de que disfrutan los gérmenes patógenos gracias a su capacidad para evolucionar rápidamente. Debemos la supervivencia de nuestra especie a la enorme variabilidad del sistema.

¿Cabría contar con una ulterior elaboración de la estructura del sistema u otras defensas radicales? ¿Podrían los mecanismos de control alcanzar un nivel de complejidad mayor que los mejorase cualitativamente? No; no hemos de confiar en una estrategia de defensa que siguiera semejante evolución. Todas las estructuras actuales estuvieron ya prefiguradas en formas de vida precedentes. Y no hay señal de que vayan a emerger *ab ovo* estructuras nuevas.

Los crecientes niveles de vida y la consiguiente reducción del impacto de las infecciones sobre la selección natural constituirán las principales fuerzas determinantes del cambio rápido. Ante el reto que nos plantean los organismos con su variabilidad permanente, es probable que asistamos, en respuesta, a la modificación de la frecuencia relativa de genes polimórficos como los del MHC. Con el tiempo, se producirá una amplia sustitución de genes. El aislamiento respecto a la gama entera de los microorganismos patógenos también nos permite conservar la reserva de variabilidad genética que es nuestra defensa principal. A la espera de su empleo, los polimorfismos siempre están disponibles.

Se trata de adaptaciones para ajustar mejor el sistema a misiones cambiantes en el mundo moderno. Esas adaptaciones serán en conjunto beneficiosas, nadie lo duda, por más que ignoremos su naturaleza. Resulta presumible que la pérdida de genes deletéreos se deje sentir más que la adquisición de otros beneficiosos.

Hasta es posible que los genes determinantes del MHC que confieren sensibilidad a la artritis reumatoide o a la esclerosis múltiple vayan desapareciendo gradualmente. Este proceso tendría poco que ver con cualquier efecto evolutivo que las enfermedades pudiesen producir —al fin y al cabo afligen a individuos de edad avanzada que contaron con la oportunidad de reproducirse. Es más probable que ocurra por haber sido eliminadas las infecciones que promovieron la selección en pro de la pervivencia de esos genes. Desde la perspectiva de la sociedad industrial, los genes parecen perjudiciales, aunque prestaron un innegable servicio a nuestros antepasados flagelados por las infecciones.

Sabemos muy poco sobre qué genes determinantes del MHC son los necesarios en una u otra infección. En consecuencia, toda predicción en este asunto resulta aventurada. Al comienzo de la *Ilíada*, atribuye Homero la peste que azota a los aqueos a las flechas disparadas por el enojado Apolo. ¡Ojalá que

éste pudiera informarnos del efecto del MHC sobre los blancos elegidos por el protector de la medicina!

Esta tendencia general hacia una menor selección de los genes que confieren resistencia a las infecciones encierra obvios peligros. A medida que debilitemos nuestras defensas genéticas contra las infecciones de antaño, aumentaremos casi con certeza nuestra sensibilidad a las nuevas. Sírvanos de consuelo saber que la evolución procede con lentitud, sacando el máximo provecho de los pros por encima de los contras a lo largo de muchas generaciones, sin olvidar, empero, que la evolución humana se mueve ahora más deprisa que nunca.

Contrasta esta tendencia más notoria con lo que sucede a propósito de otras fuerzas evolutivas, que parecen ejercer un efecto bastante menor. La progresiva y mejor preparación para rastrear el curso de los genes nocivos que mencionábamos al comienzo de este artículo, que nos permite eliminarlos (en detecciones selectivas y con el cumplimiento del consejo genético por parte de las parejas), dejará sentir su efecto en las familias más que en el conjunto de la especie. Están ya en perspectiva las vacunas anticonceptivas, como las basadas en la hormona del embarazo, la gonadotropina coriónica. El grupo de G. Pran, del Instituto Nacional de Inmunología de Delhi, ha demostrado la eficacia de esta forma de anticoncepción, pero sólo en mujeres que den la debida respuesta inmunitaria.

La información genética empleada de modo apropiado puede convertirse en un medio mucho más potente. Cuanto mejor dominemos el curso seguido por los factores genéticos destructivos, mejor situados estaremos para desbaratarlos. Tomemos como ejemplo la artritis reumatoide: los estudios realizados entre hermanos gemelos sugieren que los factores genéticos aportan hasta un tercio de la sensibilidad a esa patología, amén de atribuir un papel predominante, dentro de esos factores, al complejo principal de histocompatibilidad.

En la diabetes la situación es similar. Podemos empezar a descubrir el "tipo" sensible. Con los años, llegaremos a trazar con mayor exactitud el perfil de la sensibilidad, que incluirá por supuesto el MHC y otros genes, amén de parámetros inmunitarios como el patrón de síntesis de citocinas. Todo esto podría hacerse en favor de los individuos sanos, para que supieran en qué circunstancias sus respuestas podrían fallar o pasarse de raya, y tomaran así sus precauciones para evitar o prever el riesgo.

¿Ha alcanzado, pues, el sistema inmunitario su cenit tras los escasos cientos de millones de años que ha tardado en desarrollarse? ¿Podrá responder en el futuro a los nuevos desafíos de la evolución? Estos interrogantes, perfectamente legítimos, carecen de una respuesta segura, por la sencilla razón de que nos hallamos ante una situación inédita, sin parangones. Aun cuando conociéramos la frecuencia con que las especies hospedadoras cayeron aniquiladas en el pasado por sus parásitos, de poco nos serviría semejante información para interpretar nuestra situación actual.

Pero hay base para el optimismo. Jamás se había tenido tanto éxito en la erradicación de una enfermedad como el obtenido con el mero refuerzo de la actividad inmunitaria; estoy pensando en el caso de la viruela, hace menos de 20 años. Ni tampoco había progresado tanto la medicina ni se había empeñado con tanta firmeza contra las infecciones; estoy aludiendo a la Organización Mundial de la Salud (y, más en concreto, a sus programas de investigación especializada) y a los centros nacionales especializados como el de Atlanta en Estados Unidos o el de Majadahonda en España.

Por encima de todo, sin embargo, mi confianza la deposito en las fuerzas de la microevolución, en la capacidad del polimorfismo para ir sacando de su vasto acervo defensas nuevas y, por último, en la habilidad de anfitrión y parásito para adoptar una agenda compartida.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

THE EVOLUTION OF ACQUIRED IMMUNITY TO PARASITES. N. A. Mitchison en *Parasitology*, vol. 100, Suplemento, páginas S27-S34; 1990.

SPECIALIZATION, TOLERANCE, MEMORY, COMPETITION, LATENCY, AND STRIFE AMONG *T* CELLS. N. A. Mitchison en *Annual Review of Immunology*, vol. 1, páginas 1-12, 1992.

A WALK ROUND THE EDGES OF SELF TOLERANCE. N. A.Mitchison en *Annals of Rheumatic Diseases*, vol. 52, suplemento 1, páginas S3-S5, marzo de 1993.

T-CELL ACTIVATION STATES: THE NEXT BREAKTHROUGH IN SIGNALING? N. A. Mitchison en *Immunology*, vol. 1, n.º 3, páginas 78-80, mayo/junio de 1993.

Ciencia y empresa

Radiología

Los efectos secundarios de la resonancia magnética

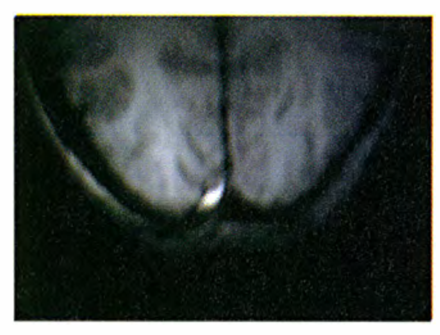
La nueva generación de equipos, rápidos y potentes, de obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) suministra una visión sin par no sólo de los tejidos, sino también de los cambios metabólicos asociados al funcionamiento del cerebro y de otros órganos. Las investigaciones recientes han fotografiado la actividad de áreas específicas del cerebro durante el pensamiento, la conversación o los sueños. Pero al mismo tiempo que se informa de estos impresionantes avances, algunos radiólogos expresan su preocupación. Abogan por nuevas tandas de ensayos que permitan evaluar, con mayor rigor, los efectos biológicos de estas exploraciones y los riesgos que corren los tejidos con ellas. "Debería repetirse mucho de lo hecho", dice Frank Shellock, radiólogo de la Sociedad norteamericana de Imágenes de Resonancia Magnética.

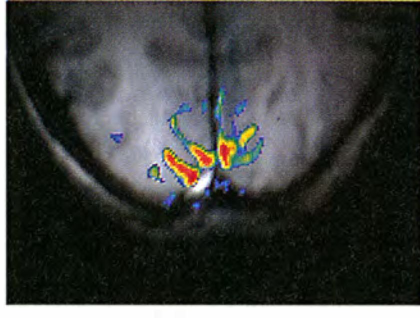
A Shellock le preocupa cierto dato: para tomar rápidas instantáneas de los procesos fisiológicos, la velocidad con que los campos magnéticos de exploración pulsan a través del cuerpo se ha incrementado en los nuevos aparatos, y el campo magnético, que ya es unas 30.000 veces el de la Tierra, se ha multiplicado en algunos casos por tres o cuatro. "No creo que sea de recibo apoyarse en los resultados obtenidos a intensidades del campo menores y a radiofrecuencias diferentes, y se suponga que para campos más intensos valgan las mismas normas de seguridad", observa Shellock.

La mayoría de técnicos y radiólogos están satisfechos con la seguridad de los aparatos de menor velocidad, con campos de alrededor de 1 a 1,5 teslas, que en estos momentos están en uso clínico; hasta se les considera una alternativa benigna a los rayos X. "Se ha explorado a miles de personas, y los problemas identificables son en su mayor parte fallos del técnico operador o de la máquina en una u otra forma", dice Robert Balaban, jefe del laboratorio de energética cardiaca del Instituto Nacional de la Salud, de los EE. UU.

Pero en muchos de los estudios de seguridad se usaron aparatos cuyas intensidades de campo eran todavía menores, o bien se trabajó con cultivos celulares y con animales, nunca con personas. Aunque se ha demostrado que es posible la obtención funcional de imágenes con máquinas de 1,5 tesla retroajustadas mediante un soporte material adicional para permitir una exploración más rápida, se quieren aparatos con mayor intensidad de campo a fin de sacar imágenes con la resolución que se desea. No abundan los aparatos experimentales que operen cerca de los cuatro teslas. El Laboratorio Lawrence de Berkeley se propone construir un aparato de 10 teslas. Los imanes del proyectado Superconductor Supercolisionador sólo tendrían seis.

Es difícil valorar la seguridad de las IRM. Estos aparatos producen una peculiar combinación de tres campos electromagnéticos dispares: hay uno estático, que no varía con el tiempo; otro, llamado campo de gradiente, que aumenta en intensidad de un lado a otro del cuerpo para que el aparato sepa dónde están situados los tejidos de los que se desea la imagen; el tercero son los rápidos impulsos que unas bobinas emiten, con frecuencias de radio, para que los núcleos de hidrógeno del organismo se desalineen respecto al campo estático. Con la cuantía de esta desalineación se crea una imagen.





*Estas imagenes de resonancia magnetica de alta intensidad obtenidas en la facultad de medicina de la Universidad de Minnesota muestran zonas de la corteza antes (*izquierda*) y durante (*derecha*) la estimulación por destellos luminosos.*

El objetivo inicial de las pruebas de seguridad era la energía en frecuencias de radio. Desde hace tiempo se sabe que puede calentar los tejidos del organismo, si bien el pequeño aumento de temperatura causado por los actuales aparatos de IRM no se considera de cuidado. Shellock teme que las secuencias de impulsos a diferentes radiofrecuencias, ideadas para mejorar el contraste y acortar el tiempo entre las distintas imágenes en el proceso de obtención de la imagen "funcional", puedan producir un calentamiento apreciable. Para una persona sana, el aumento de temperatura sería semejante a sentarse al sol durante un rato largo en un día cálido. Pero Shellock dice que los sujetos enfermos o sedados cuya regulación de temperatura sea deficiente "quizá no puedan soportar esas temperaturas."

Básicamente, los nuevos aparatos aceleran la construcción de imágenes modificando más deprisa los campos de gradiente. Pero las fluctuaciones rápidas de la intensidad del campo pueden estimular los nervios. En el umbral del estímulo, los sujetos empiezan a experimentar una sensación parecida a como si les golpearan ligeramente la nariz, la parte baja de la espalda o el interior del muslo. Uno de los sometidos a los experimentos de creación de imágenes funcionales en el Laboratorio Lawrence de Berkeley comentó que, a niveles no muy por encima del umbral, se experimentaba la sensación de quien recibe una descarga eléctrica en el abdomen.

Pese a esto, muchos radiólogos opinan que la rápida variación de los gradientes no es dañina, postura que comparte la Oficina de Alimentación y Farmacología (FDA), ente que acaba de poner una excepción a sus normas, de suerte que algunos aparatos que ya están en uso clínico funcionen un poco por debajo del umbral de estímulo. "La estimulación nerviosa periférica sirve de aviso que impide la estimulación cardiaca, y no

es en sí dañina", dice Whit Athey, de la FDA. Pero el campo magnético estático de los aparatos de alta intensidad de campo, de cuatro teslas, ha causado que un pequeño porcentaje de voluntarios informase que había sufrido náuseas, visto destellos de luz o sentido sabor a metal en la boca; los fabricantes de equipos dicen que estas sensaciones se pueden reducir impidiendo que el paciente mueva la cabeza durante el examen, que puede durar de media hora a una hora.

Para asegurarse de que estos efectos son benignos, Shellock reclama análisis más finos. El único congreso dedicado hasta ahora exclusivamente a la seguridad de la IRM fue el celebrado en 1991 por la Academia de Ciencias de Nueva York. Reunió a una extraña mescolanza de radiólogos, biólogos e ingenieros eléctricos. "Me llamó la atención cuán poco se sabe de los efectos biológicos y cuán amplio es el desacuerdo al respecto", confiesa Jeffrey Weinreb, director de IRM del hospital clínico de la Universidad de Nueva York. "Es un campo en el que aún no han entrado ni los modelos ni los números." (*Karen Fitzgerald.*)

Ingeniería de frontera

Ascensores sin cable

Mucho antes de que se construyeran la famosa torre Sears de Chicago y el Centro Mundial del Comercio de Nueva York, Frank Lloyd Wright imaginó una ciudad alojada en un solo rascacielos de altura kilométrica. El sueño de Wright nunca llegó, desde su tablero de dibujo, más allá de las páginas de los libros de arquitectura futurista para entretenimiento de sobremesa. De haberse construido la estructura, habría sido el edificio más alto del mundo. Se habría necesitado practicar la escalada, porque la técnica relativa a los ascensores alcanza sus límites a unos 800 metros. Por encima de esa altura, los cables se hacen demasiado gruesos y pesados para ser prácticos.

A los treinta y tantos años del fallecimiento de Wright en 1959, los ingenieros japoneses, con no menor debilidad por la fantasía futurista, se recrean diseñando estructuras de parecida altura, pero esta vez van a subir y bajar. Dicen tener el secreto de cómo romper la barrera de la altura de los ascensores: eliminando el cable.

La agobiada superpoblación de las ciudades japonesas ha mirado al subsuelo en busca de espacio. En el Centro de Ingeniería Geoespacial, subsidiaria de la Asociación para el Progreso de la Ingeniería del Japón (ENAA), varias compañías, entre ellas NEC, Fujitsu, Hitachi, Mitshubishi Electric y Fuji Electric, han venido trabajando en esa línea a lo largo de los últimos siete años. La ENAA vive de la financiación que le asigna el todopoderoso Ministerio de Comercio Internacional e Industria de Japón.

La clave de los ascensores sin cables es la misma tecnología del motor lineal que comienza a aplicarse ya al desarrollo de los sistemas de transporte ferroviario de levitación magnética. Está en estudio un motor lineal sincrónico que propulsa la cabina de pasajeros a lo largo de unas guías que corren por el hueco del ascensor. El motor funciona por interacción de un campo electromagnético de las bobinas eléctricas situadas en las guías con los imanes de la cabina.

En teoría, el ascensor de motor lineal, libre de cables, puede recorrer cualquier distancia, lo mismo hacia arriba que hacia abajo, con tal de que tenga corriente. Otra ventaja sería que el ascensor se moviera con idéntica facilidad en sentido horizontal y vertical. En la ciudad subterránea, las mismas cabinas que transportaran a los urbanitas hacia la superficie podrían trasladarlos horizontalmente desde casa a la oficina, al teatro o la escuela. Además, los huecos de ascensor, costosos y derrochadores de espacio, no se limitarían ya a servir para una única cabina. En cualquier momento podría haber varias de ellas descendiendo a lo largo del pozo de descenso, y, a medida que cada una alcanza el fondo, podría simplemente trasladarse hacia un lado y ascender después por el hueco de ascenso.

La ENAA ha levantado también la mirada hacia arriba, hacia lo que llama la Ciudad Eco-polis 1000 de Tokio. Se trata, en resumidas cuentas, de levantar un edificio de 1000 metros que alojaría 75.000 personas, al mismo tiempo que proporcionaría 700 hectáreas de espacio comercial y de oficinas. La ENAA ha propuesto la creación de "estructuras artificiales a gran escala, ricas en espacios verdes y libres de los traumas del transporte", referencia no demasiado indirecta a las penas y trabajos de volver a casa en Tokio.

Fuji Electric, bajo contrato con ENAA, ha construido un ascensor de motor lineal para poner a prueba el concepto y ha puesto en marcha recientemente un programa de dos años para ensayar un modelo mayor, capaz de moverse a los largo de trayectos verticales y horizontales. Los prototipos a escala natural, con viajeros, quedan todavía muy lejos. Los actuales planes se refieren a un nuevo modelo que mide unos seis metros de altura. Pero eso no impide a los ingenieros japoneses seguir soñando. La Taisei Corporation de Tokio, una de las empresas constructoras más importantes del Japón, ha construido un pequeño modelo en su proyecto EXCEED 2000.

El problema que hay que resolver ante todo es la seguridad. Si se corta la corriente en un ascensor de motor lineal, éste caerá aunque no como una piedra. Habrá que pensar en nuevos sistemas de frenado. Cuando un fallo de los frenos produce una caída desde un kilómetro de altura, cualquier cosa inferior a la perfección es inadmisible. Y la perfección en ingeniería es un parámetro casi desconocido. (*Robert Patton.*)

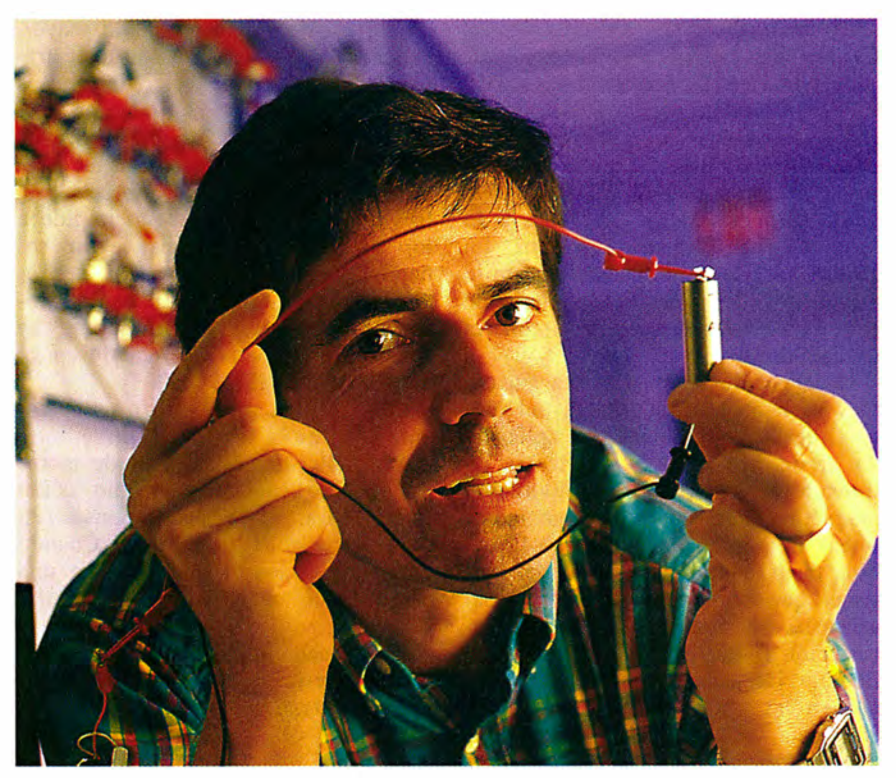
Competitividad industrial

Las baterías como ejemplo

Los fabricantes de ordenadores y equipos de telecomunicación consideran normal el ciclo de seis meses para sus productos. Para los fabricantes de pilas y baterías, entre ocho y diez años es un período de venta superior al promedio. Esta disparidad se está convirtiendo en una pesada limitación para los ingenieros electrónicos que tratan de condensar equipos diversos en aparatos que caben en la mano o, en el peor de los casos, en la bandeja de la comida de los aviones.

"La batería está retrasando ulteriores avances en los sistemas", se queja Michael P. Dooley, director de estrategia y desarrollo de modelos de Motorola Energy Products. Opinión de la que no discrepan ni los suministradores de Motorola. William Bolden, uno de los directivos de Duracell, admite que "el paso del cambio tecnológico en mi industria es de era glacial".

Almacenar más potencia en una mezcla de productos químicos enlatados en pilas secas constituye un proceso laborioso que no conduce a las mejoras exponenciales de las prestaciones tradicionales para los fabricantes de microcircuitos. Pese a ello, Motorola y otras empresas animan a Duracell y otros suministradores de productos a esforzarse un poco más. En respuesta, los fabricantes de baterías están tratando de me-



Esta pila de ion litio, ideada por Jean-Marie Tarascon, constituye la gran esperanza de la electroquímica del mañana.

jorar sus tiempos de reacción concentrándose en una esperanza, tan sólida cuan ligera: el litio. El más ligero de los metales, cede electrones con mayor facilidad que ningún otro de los materiales usados en las pilas y baterías.

Los electroquímicos ven, en el litio, el candidato óptimo para construir pilas recargables de alta capacidad. Aunque hay en los comercios diminutas pilas no recargables de litio para cámaras fotográficas, los fabricantes de pilas recargables han tropezado con una debilidad peligrosa de este elemento altamente energético, la de echar humo o incendiarse tras repetidas cargas y descargas. Esto ocurre porque el litio tiende a acumularse, o depositarse, de forma desigual sobre el ánodo (el electrodo negativo) durante el ciclo de carga.

Así ocurrió, según todos los indicios, cuando Moli Energy, de Vancouver, produjo más de un millón de pilas recargables para la empresa japonesa Nippon Telephone and Telegraph. Las recargables de metal litio, como se las conocía, desaparecieron rápidamente del mercado en 1989 después de que diez de ellas "exhalaran", en decir, emitieran humo o llama a través de un respiradero de la batería por culpa de una interacción química entre el ánodo recubierto de litio y el electrolito líquido.

Las empresas de baterías han fijado desde entonces su atención en la fabricación de productos de litio más benignos. Cierta recargable de litio que asoma ya en el mercado responde al nombre de batería de ion litio, o pila "mecedora". Durante el ciclo de carga, un ion litio "oscila" entre un cátodo (electrodo positivo) hecho de óxido de cobalto, níquel o manganeso, y un ánodo de carbono o grafito. Lo importante aquí es que las pilas de ion litio no experimentan el peligroso depósito de litio metálico sobre el ánodo. Por el contrario, los átomos de litio se insieren entre las capas de grafito o carbono en el ánodo, en un proceso de "intercalación".

Las baterías de ion litio almacenan dos o tres veces la energía por unidad de masa de las pilas corrientes de níquel-cadmio. Su voltaje, de 3,6 volts, permite al ingeniero de aparatos electrónicos portátiles obtener un ahorro de peso muy apreciado en los ordenadores o videocámaras, porque se puede usar una sola batería en vez de las dos o tres acostumbradas. Pero hay que modificar, y adaptarla a las pilas de litio, la circuitería empleada para recargar las baterías de níquel-cadmio o níquel-hidruro metálico.

El desarrollo de la batería de ion litio se ha convertido en la primera preocupación, especialmente de los fabricantes japoneses de electrónica. Su dominio de esta técnica, como el liderazgo que han logrado en las pantallas planas de televisor, asegura plena compatibilidad entre los ingenieros de componentes, que elaboran los planes de las baterías individuales, y los ingenieros de sistemas, que proyectan los productos para el consumidor alimentados por esas baterías. "No solamente estamos más atrasados que ellos en la fabricación, sino también en la investigación básica referente a esas baterías", reconoce Jeffrey R. Dahn, profesor de física en la Universidad Simon Fraser, ex-director de investigación de Moli Energy.

En el último congreso de la Sociedad Electroquímica estadounidense se puso de manifiesto el retraso de los EE.UU. en punto a desarrollo. Sanyo y Matsushita informaron de aumentos de hasta el 50 por ciento en capacidad de almacenamiento de los prototipos de ion litio con respecto a una versión comercial de la pila que Sony Energytec, subsidiaria del gigante electrónico, ha comenzado a incorporar en a sus videocámaras y teléfonos celulares. Junto a Sony, A&T Battery (consorcio de Asahi y Toshiba) tenía previsto aumentar su producción de cientos a miles de pilas por mes.

La única institución norteamericana que presentó una trabajo sobre ion litio en el congreso fue Bell Telecommunications Research (Bellcore), el brazo investigador de las compañías telefónicas regionales. Bellcore está interesado en una pila que pudiera servir de reserva de energía de los aparatos de conversión de óptica en electrónica para comunicaciones por fibra óptica. Jean-Marie Tarascon, director de un grupo de Bellcore, ha construido un cátodo de litio, manganeso y oxígeno. El manganeso es menos caro que el cobalto de las baterías desarrolladas por los fabricantes japoneses. Bellcore está en tratos para conceder la licencia de esta tecnología a una compañía norteamericana no revelada. Los tres grandes fabricantes de los EE.UU. —Duracell, Eveready y Rayovac— tienen también grupos de investigación propios trabajando sobre pilas de ion litio.

La ventaja de los japoneses en las baterías de ion litio puede hacer que las empresas norteamericanas se concentren en otra tecnología de litio que todavía se mantiene secreta en los laboratorios. Se trata de una combinación de litio y un polímero. Los ánodos de las baterías de litio-polímero constan de una capa de

fina hoja de litio alternando con un electrolito de polímero sólido, tal como un óxido de polietileno. Como cátodo se usa el óxido de vanadio.

Si se superasen ciertos obstáculos del proceso de desarrollo, los ingenieros que construyen las nuevas pilas de litio las conformarían de suerte que se ajustaran al diseño de un teléfono o la caja del ordenador. Todavía queda por resolver el problema de amalgamar esas películas para formar una batería producible. Pero la industria confía en que la maquinaria para fabricar celofanes y otras láminas de plástico se adapte a la producción a alta velocidad de baterías de polímeros.

Una batería de litio-polímero podría exceder la capacidad energética de su prima de ion litio porque no necesita cargar con el peso muerto de un ánodo de carbono o grafito, que sólo actúa como material de almacenamiento para el litio. El propio litio constituiría, por contra, la totalidad del ánodo. Pero tal batería de estado sólido se convertiría en realidad sólo en el caso de que los investigadores descubrieran polímeros que sean más conductores y no se degraden después de unas 150 recargas.

Algunos de los que desarrollan las baterías de litio-polímero han tratado de hacer que las pilas conduzcan más electricidad añadiendo al polímero pequeñas cantidades de un disolvente líquido. Acontece entonces, sin embargo, que la pila se resentiría de los mismos problemas que se encontró la Moli Energy.

La investigación básica sobre los polímeros electrolitos está progresando poco a poco. Un grupo de la Universidad estatal de Arizona descubrió que la adición de cierta cantidad de polímero a las sales de litio producía una conductividad comparable a la que se halla en muchos electrolitos líquidos. Pero el gomoso electrolito de "polímero en la sal" es todavía demasiado reactivo y tiende a cristalizar. Pese a las inciertas perspectivas, la empresa Moltech ha dado su conformidad a la adquisición de una licencia sobre el electrolito de la Universidad de Arizona. 3M y otras han mostrado parejo interés en negociar una licencia.

Los riesgos en el desarrollo de nuevas baterías han conducido a una verdadera cosecha de consorcios-parachoques. El mercado de consumo podría recibir un impulso que necesita mucho del U.S. Advanced Battery Consortium (US-ABC), empresa que aúna fabricantes de automóviles y de baterías para desarrollar baterías de litio-polímero y otras para un automóvil eléctrico. Por su parte, la compañía Microelectronics and Computer Technology ha venido intentando la asociación de fabricantes de baterías y de electrónica con el propósito de adaptar la tecnología del polímero-litio a aparatos portátiles. Y la Administración, a través de la Oficina para Proyectos Avanzados de Investigación, tiene entre manos financiar programas de estudio sobre pilas de litio-polímeros.

El empeño de poner a trabajar juntos a las empresas de baterías, fabricantes de electrónica de consumo y laboratorios públicos se ha convertido a menudo en un auténtico laberinto legal. Al Laboratorio Nacional de Sandia le ha costado más de dos años establecer un consorcio, con una subvención anual de 300.000 dólares, para adaptar un material de carbono, creado dentro del moribundo programa de la "Guerra de las Galaxias", a un electrodo de las baterías de ion litio. Duracell, uno de los participantes comprometidos, no pudo llegar a un acuerdo con Sandia y quedó al margen de la colaboración. "Lo peor del caso es que, cuando comenzamos, teníamos un material dos veces mejor que el que disponían los japoneses, pero mientras transcurría el tiempo de negociación con los abogados, los japoneses han realizado un montón de progresos", se lamenta Samuel C. Levy, miembro de la dirección técnica de Sandia.

En el horizonte apareció una joven y agresiva empresa en el campo del litio-polímero: Valence Technology de San José, California. Un informe de análisis de valores bursátiles por uno de los expertos de Valence causó sorpresa al sugerir que las baterías se podían producir por menos de diez centavos por cada watt-hora de energía. "Eso es menos de lo que les costaría comprar el litio", comenta Dahn.

Aun así, Motorola firmó un convenio en exclusiva con Valence para comprar baterías de ésta por valor de 100 millones de dólares si Valence es capaz de satisfacer las especificaciones técnicas y económicas del magnate de la electrónica. El anuncio envió las acciones de la pequeña empresa a las nubes durante algún tiempo. "No nos hemos comprometido a nada descabellado", dice Dooley, de Motorola. "El mensaje que estamos tratando de difundir es que quede claro que Motorola no piensa sentarse y esperar hasta que la industria de baterías haga algo nuevo". (*Gary Stix.*)

Juegos matemáticos

Ian Stewart

Juegos de alineación y de ocupación

Mabel, la cuidadora de cisnes, y Abel, el zagalillo, descansaban en la mullida hierba de la ladera, acariciados por el sol primaveral, mientras Toby, el perro pastor, dormitaba bajo un enebro.

"Estoy aburrida", se quejó Mabel. "Se me está embotando el cerebro de tanto estar sentada. ¿Por qué no jugamos a algo?"

Abel negó con el gesto. "Normalmente no lo paso bien jugando contigo, porque siempre me ganas. Tu mente es demasiado lógica para mí."

"¿Y qué te parece si jugamos a algo que no tenga estrategia conocida? De esa forma no podré imponer la victoria por superioridad lógica."

"Bueno, vale", dijo Abel, que se encontraba tan adormecido por el sol que no pensaba con mucha claridad. "¿En qué juego estás pensando?"

"En el cinco en raya", respondió Mabel con decisión. "También conocido por go-moku o pegity. Necesitamos piezas de dos colores y un tablero."

"Pues me parece que por aquí no hay nada de eso."

"Habrá que improvisar." Mabel escrutó cuidadosamente el valle de extremo a extremo. Quinn, el granjero, había estado preparando el terreno para instalar nuevas cañerías de drenaje, y la parcela estaba señalada con líneas blancas que definían un cuadriculado. "Aquel campo de allá puede ser el tablero. Tú puedes usar como piezas tus ovejas negras, y yo utilizaré mis cisnes, que son blancos."

"Es mucha distancia para ir a colocar a unas y otros. Y cuando los pongamos en su sitio no se estarán quietos."

"Puedes darle un silbido al bueno de Toby y que sea él quien mueva las ovejas por control remoto y se encargue de mantenerlas en su lugar. Yo les hablaré dulcemente a mis cisnes; están muy bien educados."

"¿Cómo son las reglas?", quiso saber Abel.

"Cada uno mueve una pieza en su turno, colocándola en una casilla del cuadriculado. En cada casilla sólo se puede colocar una pieza, claro está. El primero que logre colocar cinco seguidas en línea recta gana la partida."

"¿Valen también las diagonales?"

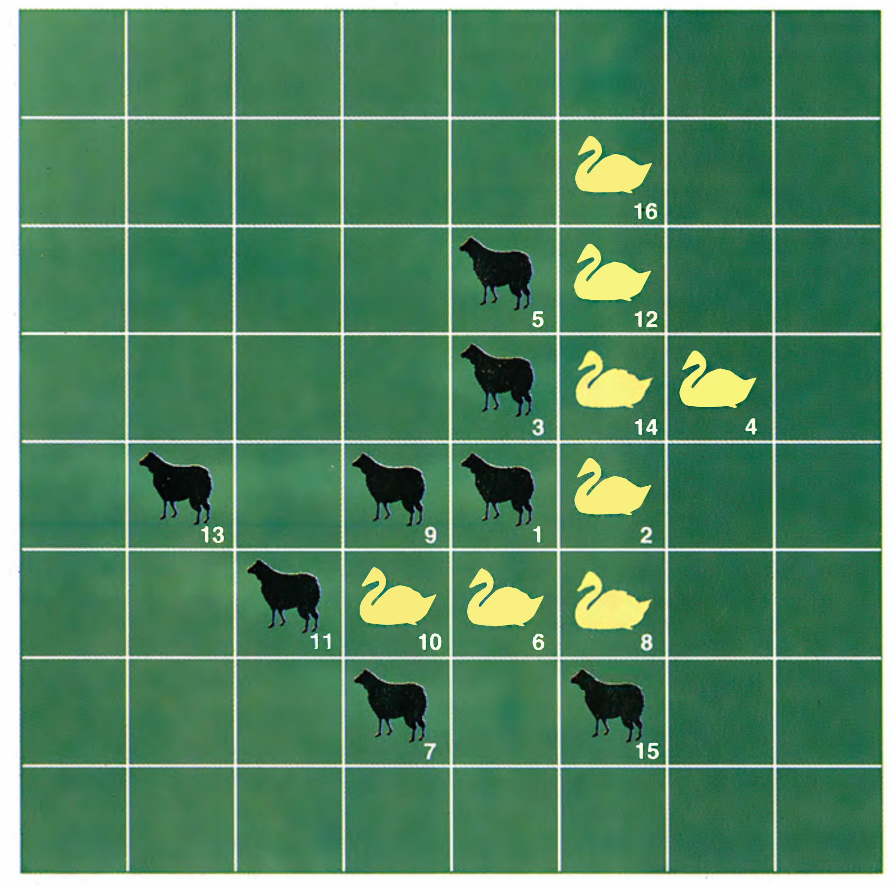
"¡Naturalmente! De no ser así, si se jugara de manera perfecta el juego acabaría siempre en tablas", dijo Mabel.

"¿Cómo es eso...?"

"Perdona. Se me olvidó que tú no eres aficionado a la lógica. Te lo explicaré más tarde. Por el momento convengamos en que valen las series en diagonal. ¿De acuerdo?"

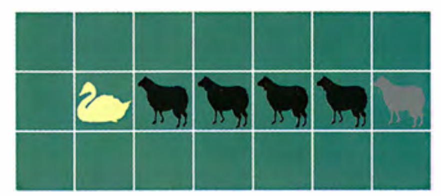
Mabel ganó las veinte primeras partidas. Pero Abel no se dejó arredrar, porque estaba empezando a ver cómo mejorar su juego. En las primeras partidas se le habían pasado por alto amenazas obvias que darían al contrario la victoria. Entonces Mabel empezó a prevenirle, exclamando "tiro" cada vez que se producía una de estas situaciones, para recordarle que debía bloquearla. También él hubo de advertir a Mabel en alguna ocasión, aunque muchas menos veces.

Seguía teniendo tropiezos cuando ella creaba simultáneamente dos de estas posibilidades. Mabel le advertía exclamando "tiros", pero cuando lo hacía era siempre demasiado tarde y ya no había remedio. Por tanto, ella tuvo que prevenirle de que había alcanzado una posición que garantizaba "tiros" a la jugada siguiente; en tales casos se exclamaba "bote". Si alguno de ellos creaba un tiro y un bote al mismo tiempo se exclamaba "tirobote". Y así sucesivamente. Con este sistema el juego resultaba mucho más divertido y además les ayudaba a mejorar sus tácticas. A Abel le dio por gritar "pote" cuando tenía la oportunidad de crear un bote en la jugada siguiente y los chicos se

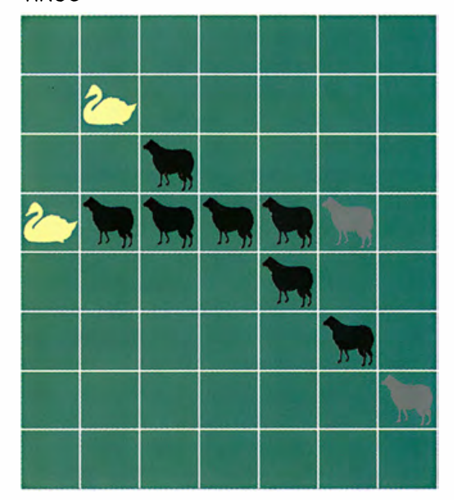


1. El cinco en raya se juega sobre un gran tablero cuadriculado. En el caso que vemos, los cisnes ganan a las ovejas en la jugada décimosexta.

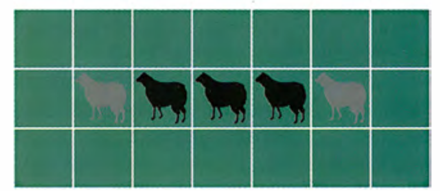
TIRO



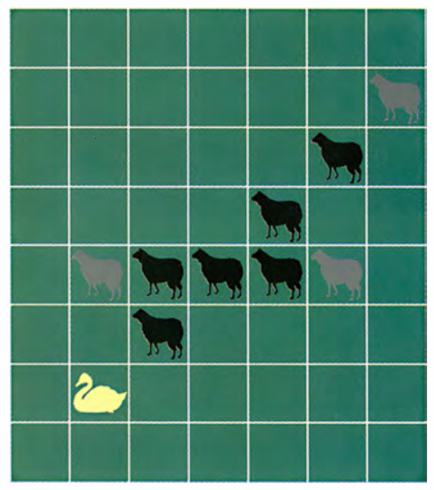
TIROS



BOTE



TIROBOTE



2. He aquí cuatro amenazas: las ovejas ganarán a menos que los cisnes pasen inmediatamente a ocupar las posiciones grises.

partieron de risa cuando Mabel consiguió un potetiro-potebote.

Al final, las partidas se alargaban tanto que el pobre Toby se agotó completamente tratando de controlar a veinte o más ovejas al mismo tiempo. Los chicos se tomaron un descanso, mientras el perro se desplomaba rendido bajo el enebro.

"Oye, Mabel, ¿por qué es tan difícil jugar a cinco en raya?"

"Verás", dijo la chica. "Pensemos en el *n*-en-raya, que tiene las mismas reglas, en el que se gana situando *n* piezas en línea recta, sea horizontal, vertical o diagonalmente. Lo que sucede, más o menos, es que si *n* es pequeño, el primer jugador tiene una forma sencilla de ganar; después de todo, la tarea exigida no es muy difícil. Si *n* es grande, el segundo jugador puede siempre imponer un empate, porque el primer jugador tiene que avisar de sus intenciones con tanta antelación que al segundo le resulta fácil interrumpir cualquier línea que se esté formando. Las partidas difíciles son las de tamaño medio y, al parecer, las de cinco y seis en raya son las más difíciles de todas."

"De acuerdo", dijo Abel. "No hay dificultad en ver que en el uno-en-raya el primer jugador tiene una estrategia de victoria, pues gana siempre ya en la jugada de salida."

"¡Un análisis realmente brillante!", ironizó Mabel.

"Mira, no he hecho más que quitar de en medio el caso trivial, ¿vale? El primer jugador gana también en dos-en-raya, pues haga lo que haga el segundo, siempre habrá una casilla libre adyacente a la primera que ocupó. La jugada de apertura es una posición 'tiros'."

"Correcto."

"Con tres piezas, la jugada de apertura es una posición 'bote'. Haga lo que haga el segundo jugador, el segundo puede crear dos en raya con los dos extremos libres. Aquí pueden darse varios casos, pero todos son bastante evidentes."

Mabel asintió con el gesto y llamó a uno de sus cisnes que se estaba interesando demasiado por una maraña de zarzas. El cisne graznó en signo de protesta, pero se apartó.

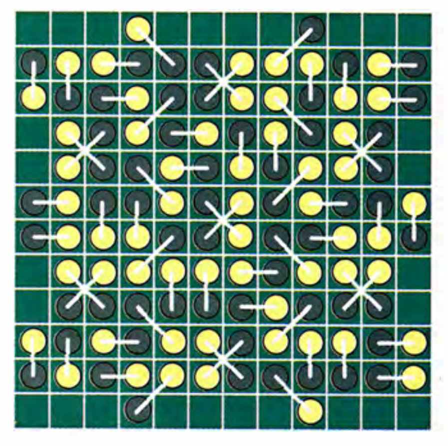
"El caso del cuatro-en-raya me está costando un poco", admitió Abel. "No acabo de ver claramente si la jugada de apertura es un potebote-botetiro o qué."

"No me sorprende. Es un problema difícil. Carlyle Lustenberger se valió de un ordenador para demostrar que se trata de una posición de victoria del primer jugador... siempre que el tablero tenga al menos cuatro por treinta. Viniendo en la otra dirección, existe una demostración muy elegante de que el segundo jugador puede forzar tablas en el nueve-en-raya. La idea consiste en emparejar las casillas de una forma muy perspicaz. Cuando el primer jugador ocupa una de las casillas de un par, el segundo jugador ocupa inmediatamente la otra. En este caso las parejas están dispuestas de forma que cualquier hilera de nueve piezas haya de contener forzosamente a los dos miembros de algún par. Esto significa que nunca se podrá formar ninguna hilera de nueve piezas con todas del mismo color, por lo que hay tablas.

"Esta clase de estrategias se llaman emparejamientos Hales-Jewett, en honor de A. W. Hales y R. I. Jewett, quienes se valieron del mismo método para demostrar que, en el tablero de cinco por cinco, el juego de cinco en raya puede acabar siempre en empate.

"Un grupo de matemáticos holandeses, que utiliza el pseudónimo T. G. L. Zetters, demostró que el segundo jugador puede siempre lograr el empate en el ocho en raya. Victor Allis y sus colaboradores, de la Universidad de Mastrique, demostraron recientemente que siempre se puede ganar al cinco en raya en el tablero de 15 por 15", prosiguió Mabel. "Sin embargo, no se sabe de cierto si existe estrategia de victoria para hileras de seis o siete piezas. Si quieres demostrar que siempre se puede conseguir que el juego acabe en tablas, probablemente habrá que recurrir a una técnica distinta del emparejado Hales-Jewett."

Abel se dejó caer sobre la hierba. "Tienes razón. Cuando jugamos, los mayores problemas parecen deberse a efectos de largo alcance. Colocamos una pieza a mucha distancia de



3. La estrategia desplegada en el diagrama impide que el contrario pueda ganar en el juego de nueve en raya. Las líneas gruesas conectan los cuadrados por pares. La estrategia consiste en que el gris no permita que el blanco ocupe las dos casillas de un par.

la zona donde se está desarrollando el juego y 20 jugadas más tarde esa pieza resulta ser crucial."

"Así es."

"Parece que Toby ha descansado ya. Juguemos a otra cosa. Se me acaba de ocurrir un juego nuevo. Las reglas son las mismas, pero ahora para ganar hay que ocupar un cuadrado de dos por dos con cuatro piezas del mismo color."

Mabel le dedicó un momento de reflexión. "Me parece que debo advertirte..."

"¡No! ¡Juguemos! ¡Yo salgo el primero!"

"Bueno, tú lo has querido", murmuró Mabel.

Al cabo de cincuenta y siete empates consecutivos Toby se arrastró agotado hasta la sombra del árbol y Abel se tumbó de espaldas, visiblemente fastidiado. "Me pareció que era buena idea."

"Y lo era, Abel, y lo era. Pero no analizaste el juego suficientemente. Existe un emparejamiento sencillo de tipo Hales-Jewett que demuestra que el juego acaba siempre en empate si se actúa adecuadamente. Imaginemos el plano recubierto o pavimentado con dominós, o sea, con rectángulos de dos por uno, dispuestos de forma que cada capa esté desplazada un cuadro con respecto a sus vecinas, como los ladrillos en una pared. Ahora emparejemos mentalmente las casillas del tablero, formando dominós con ellas. Por cada casilla que tome el primer jugador, el segundo ocupa inmediatamente la que con ella completa un dominó. Es fácil comprender que todo cuadrado de dos por dos ha de contener necesariamente un dominó. Por consiguiente, la estrategia explicada impide que llegue a formarse un cuadrado monocolor de dos por dos."

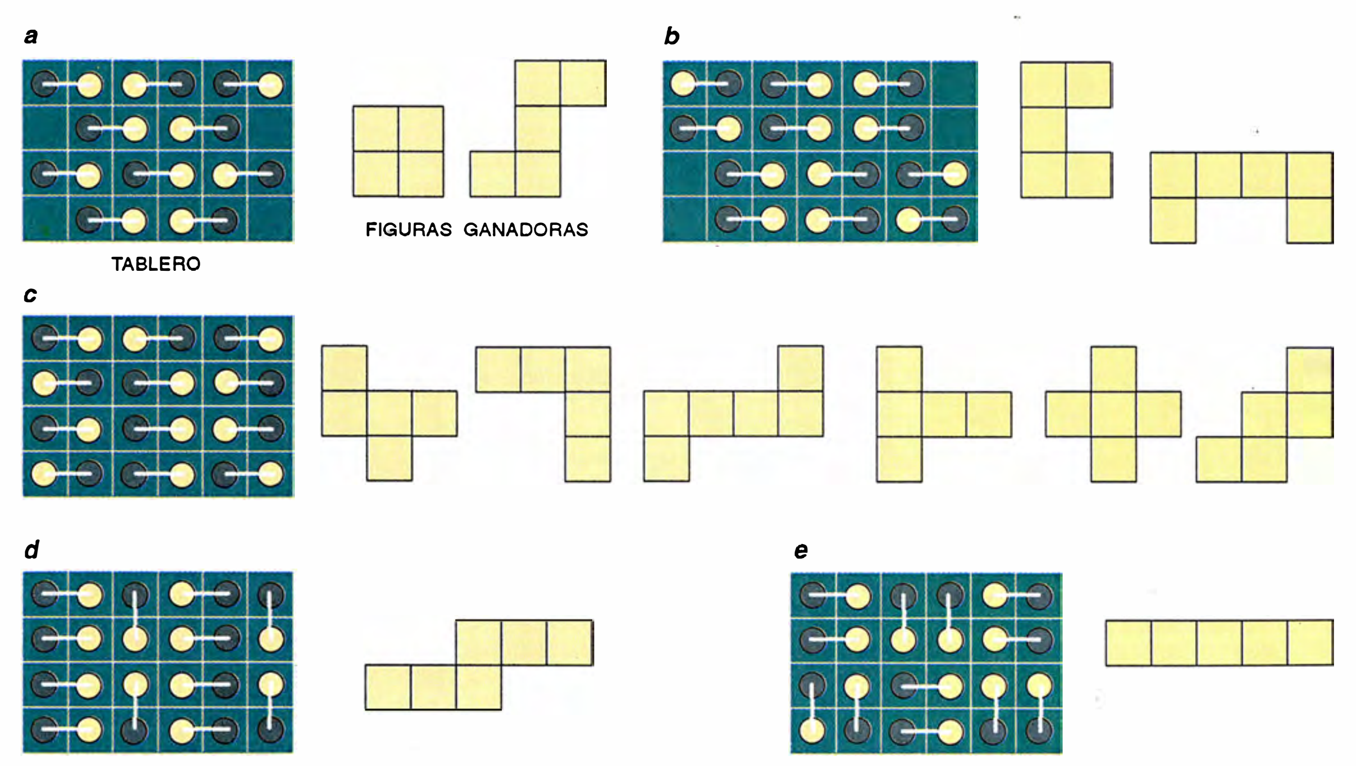
"Ya veo. Pero, ¿qué pasaría si utilizásemos otras figuras?"

"Acabas de reinventar un juego de ocupación, propuesto por Frank Harary, de la Universidad estatal de Nuevo México. Toma una figura cualquiera que esté formada por cuadrados iguales y adyacentes. Tales figuras se llaman Poliominós, nombre que es marca registrada de Solomon W. Golomb. Los jugadores van colocando piezas por turno, tratando de construir con su color un ejemplar del poliominó 'diana'. No importa que haya otras piezas alrededor, claro está; lo único que interesa es que alguna colección de piezas de un mismo color componga la figura del poliominó. Se dice que un poliominó es 'ganador' si el primer jugador dispone de una estrategia que le garantice la victoria, esto es, que le permita conseguir que el poliominó esté contenido entre sus piezas. Y lo llamaremos 'empatador' si el segundo jugador puede siempre impedir que el primero lo construya, forzando así el empate. Ahora bien, todo poliominó que contenga un empatador será también un empatador."

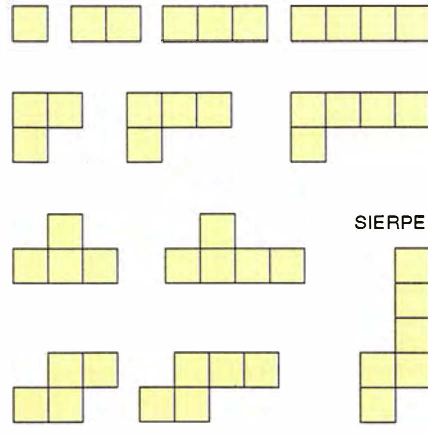
"¿Y eso por qué?"

"Porque si pudieras imponer la aparición del poliominó grande, la misma estrategia hace que aparezcan todos los subconjuntos y todas las figuras contenidas en él, ¿no te parece? Los poliominós empatadores 'básicos' son 12, propiedad que es demostrable en cada caso mediante un emparejamiento de tipo Hales-Jewett. Todo poliominó que contenga a uno de estos doce será también un empatador. Descartados los empatadores quedan sólo 12 poliominós, y de éstos, se sabe que 11 son ganadores. El único caso por resolver es el poliominó sierpe ("snaky"), que es casi seguro un ganador, aunque, por lo que sé, aún no se ha demostrado rigurosamente que lo sea. [*Los lectores podrían pasar un rato ameno tratando de hallar estrategias de victoria para cada caso. ¿Quién se atreve con posibles demostraciones de tácticas para sierpe?*]

"¡Ah, incidentalmente habrás observado que uno de los emparejamientos excluye el poliominó formado por cinco cuadros en línea. Lo cual nos dice que



4. Tácticas para el juego de Poliominó, representadas por los tableros verdes. El objetivo consiste en formar uno de los poliominós dibujados en el lado derecho de cada tablero. En todos los casos se puede forzar el empate. Por ejemplo, si el blanco intenta ocupar cuatro cuadros que formen un cuadrado mayor, el gris debe superponer las líneas gruesas del patrón en el tablero y no permitir que el blanco ocupe los dos cuadrados en ninguno de los pares conectados por líneas.



5. Existe una estrategia de victoria cuando el objeto del juego es formar una de las figuras mostradas, excepto la llamada "sierpe". El caso de sierpe está por dilucidar: no está demostrado que sea posible ganarlo siempre o empatarlo siempre.

las partidas de cinco en raya acabarán en empate si se prohíben las líneas diagonales. Ya te lo dije al empezar."

"Estos emparejamientos Hales-Jewett son fabulosos", dijo Abel. "No irás a decirme ahora que resuelven otros problemas del mismo tipo, ¿verdad?"

"Desde luego que sí, y por docenas. Por ejemplo, Golomb halló un emparejamiento Hales-Jewett para el ocho en raya en el cubo de ocho por ocho por ocho. Los propios Hales y Jewett estuvieron reflexionando sobre juegos de n en raya en tableros k-dimensionales de n por n por.... n. Demostraron que, si n es muy grande en comparación con k, el juego acaba en empate, mientras que si k es grande en comparación con n entonces el primer jugador puede ganar siempre. Cuando k y n son más o menos del mismo tamaño, no se sabe lo que ocurre."

"Todo eso se está volviendo bastante esotérico, Mabel. Y me recuerda el cuento del matemático que caminaba en círculos perfectos..." Pero Abel no pudo llegar al "golpe de gracia" porque en ese momento Toby se puso a ladrar. Todas las ovejas se habían descarriado.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

REGULARITY AND POSITIONAL GAMES. A. W. Hales y R. I. Jewett en *Transactions of the American Mathematical Society*, vol. 106, n.º 2, páginas 222-229; febrero de 1963.

WINNING WAYS, VOL. 2: FOR YOUR MATHEMATICAL PLAYS: GAMES IN PARTICULAR. E. R. Berlekamp, J. H. Conway y R. K. Guy. Academic Press, 1982.

Libros

Cristóbal Pera, Luis Alonso, Ramón Margalef y Esteban Rodrígez Ocaña

Cirugía hipocrática

Una lectura actual

TRATADOS HIPOCRATICOS. TOMO VII, TRATADOS QUIRURGICOS. Introducciones, traducciones y notas por M.ª Dolores Lara, Helena Torres y Beatriz Cabellos. Biblioteca Clásica Gredos, 175. Editorial Gredos, Madrid, 1993.

Los tratados quirúrgicos hipocráticos incluidos en este volumen son, de acuerdo con la traducción escogida para sus títulos y según el orden por el que se ha optado, los siguientes: *Sobre las heridas de la cabeza, Sobre el dispensario médico, Sobre las fracturas, Sobre las articulaciones, Instrumentos de reducción, Sobre las fístulas, Sobre las hemorroides y Sobre las úlceras.*

Cada uno de los tratados va precedido de una breve introducción y es jalonado por una serie de notas a pie de página, a cargo de la correspondiente traductora, en las que se discuten no sólo cuestiones filológicas que influyen en la interpretación de las descripciones anatómicas, diagnósticas y terapéuticas, sino otras que atañen al pretendido carácter científico del oficio de cirujano y a su actitud respecto al paciente y a sus competidores quirúrgicos, en la sociedad en la que vivió y ejerció su profesión.

Para un cirujano de finales del siglo XX "enfrentarse con la medicina hipocrática significa plantearse una serie de problemas que [...] no puede resolver. Hay aquí cuestiones filosóficas e históricas que exigen al no especialista un esfuerzo gigantesco" (Alsina). No obstante, siguiendo las traducciones de expertos cualificados, sí puede este cirujano, en primer lugar, reflexionar sobre los conocimientos, las habilidades técnicas y las actitudes de los médicos hipocráticos que practicaban técnicas quirúrgicas, en cuanto manuales e instrumentales, y que en estos textos se pueden entrever.

La *praxis* que se vislumbra en estos tratados es una *techne*, entendida como arte razonable practicado con las manos (*cheirourgia*) y con instrumentos, que tiene su fundamento en la experiencia acumulada de casos individuales y que busca una explicación "natural" y racional a los hechos morbosos. Por ello se dice, peyorativamente: "los que tienen una buena capacidad manual pero no inteligencia se manifiestan tal cual en las fracturas de mandíbula" (*Sobre las articulaciones*, pág. 163) y que, en todo caso, "no basta saber la técnica sólo en teoría sino tener relación directa con la práctica" (*Id.*, pág. 143).

En cuanto *patología externa*, los procesos morbosos incluidos en estos tratados son investigados a través de su semiología, ya que "son perceptibles por la vista, por la palpación, por el oído, por la nariz, por la lengua y por el conocimiento" (*Sobre el dispensario médico*, pág. 47).

La descripción de los actos quirúrgicos es extraordinariamente minuciosa en cuanto a la posición del cirujano y del paciente, la instrumentación y los gestos quirúrgicos. En este sentido de ser una especie de entrenamiento físico dirigido hacia la correcta realización del acto operatorio, se trata, evidentemente, de una verdadera *gimnástica quirúrgica* (Introducción al tratado *Sobre el dispensario médico*, pág. 43) o, dicho con terminología actual, de la aplicación de principios ergonométricos a la actividad del cirujano, dentro del espacio quirúrgico.

La atención a la actitud ética del cirujano hipocrático con respecto al paciente es muy manifiesta en estos tratados ("Si en cualquier arte son vergonzosos las complicaciones molestas y excesivas, el mucho aparato y la abundante palabrería, para no sacar ningún beneficio, no lo son menos en la medicina", *Sobre las heridas de la cabeza*, pág. 162), así como su preocupación por el prestigio profesional y por la peligrosa actividad de los charlatanes incompetentes.

Pero, en segundo lugar, un cirujano de nuestro tiempo, preocupado realmente por la reflexión crítica sobre su propio oficio, está en condiciones de opinar acerca de las interpretaciones que sobre la tríada constituida por los conocimientos, las habilidades y las actitudes de los médicos hipocráticos con actividad quirúrgica, han venido y vienen haciendo los autores de las traducciones clásicas (E. Littré, E. Petrequin y E. T. Withington) y, en esta ocasión, los de este volumen. Y es precisamente en el terreno de las notas interpretativas, acumuladas al pie de las páginas de esta edición, donde el lector, como cirujano, puede entrar, en ocasiones, en el terreno del disentimiento con los autores de la traducción y sus comentarios.

En esta serie de notas, mi discrepancia radica en la preocupación, a veces excesiva, del correspondiente traductor y comentarista por resaltar el carácter radicalmente científico de la medicina actual y, en consecuencia, de la medicina hipocrática como precientífica o científica. Pero la medicina no es una ciencia sino una actividad racional, narrativa e interpretativa, que utiliza, de modo interdisciplinario, los conocimientos científicos (ciencias biomédicas), con el objetivo primario de curar a la persona enferma. La identificación de la medicina como una ciencia, con pretensiones de ciencia "dura", ha condicionado resultados adversos tanto en la educación de los médicos como en las relaciones paciente/médico, obsesionados ambos por alcanzar cierto carácter invariante y predictivo de los fenómenos con los que trata, sin tener en cuenta que la incertidumbre siempre acecha a la actividad médica, sea diagnóstica, pronóstica o terapéutica.

Así, por ejemplo, en la introducción al tratado *Sobre las fracturas* se dice textualmente: "... siempre en el empeño de forjar un método científico", afirmación plena de pensamiento voluntarista. En la misma línea interpretativa, en el tratado *Sobre las articulaciones* leemos en la nota 65: "... la mentalidad que late en los textos quirúrgicos es, sin lugar a dudas, científica en un sentido moderno". En este mismo tratado (nota 77) al comentar el uso de una especie de dediles o dedales fabricados con palmera trenzada, denominados "lagartos", para ejercer tracción sobre los dedos, en la reducción de las fracturas de la muñeca, el

comentario del traductor parece ignorar que estos dispositivos se siguen utilizando hoy en las clínicas traumatológicas, por lo que no ha lugar a la afirmación "... como muestra de la limitación de medios en que la medicina griega se desenvolvía...", ni, desde luego, a la conclusión excesivamente retórica "... el médico hipocrático fue un científico que no pudo hacer ciencia".

En otras notas la discrepancia surge de la interpretación médica o quirúrgica que el traductor hace del texto. Así, en el tratado *Sobre las heridas de la cabeza* (¿por qué no se decide el traductor por el título más exacto *Sobre los traumatismos de la cabeza*, del mismo modo que se opta, con buen criterio, por el título *Sobre el dispensario médico* en lugar del clásico *Sobre la oficina del médico*?), la afirmación, apoyada en una cita de E. T. Withington, según la cual "muchas vidas se hubieran salvado de haberse hecho una trepanación preventiva" es, a todas luces, excesiva.

En el tratado *Sobre las hemorroides* (nota 1), al comentar las opiniones hipocráticas sobre la génesis de las hemorroides, basadas en la doctrina humoral, se dice "... las verdaderas causas de las hemorroides son evidentemente otras. En primer lugar pueden ser hereditarias. También la alteración de las mucosas que recubren las venas y la sedentariedad son factores decisivos". Desde luego, las tesis patógenas del traductor de este tratado no mejoran las hipocráticas. Las más frecuentes causas de hemorroides son aquellas que aumentan la presión en los plexos venosos hemorroidales superior y medio (estreñimiento crónico, embarazo, prolongada posición laboral de pie, etcetera). En este mismo tratado (nota 2), al comentar el texto hipocrático ("Cortar, cercenar, coser, quemar y corroer —cosas ésas que parecen muy terribles—, al ano no le pueden causar ningún daño") la opinión del traductor parece poco afortunada: "El médico habla con toda seguridad de algo en lo que probablemente había adquirido una larga experiencia a lo largo de su vida profesional". Como también lo es en el comentario (nota 5) sobre otro texto hipocrático ("Cuando se cauterice, sujétese a los enfermos de la cabeza y por las manos para que no se muevan; que el enfermo grite mientras se le quema porque así el ano se le sale más") en el que el traductor afirma: "... expresión [del] médico experimentado que conoce perfectamente su oficio y sabe que no debe dejarse llevar por la sensiblería (sic) ante un beneficio terapéutico".

La edición de los *Tratados quirúrgicos*, dentro de los *Tratados hipocráticos*, por la Biblioteca Clásica Gredos, debe ser saludada con satisfacción, ya que pone en manos de los médicos y cirujanos interesados en la reflexión sobre su propio oficio un texto clave en el desarrollo de la cirugía occidental, que sigue incitándonos al diálogo enriquecedor. (C. P.)

Ciencia moderna

Copérnico y Galileo

COPERNICO, GALILEI E LA CHIESA. FINE DELLA CONTROVERSIA (1820). GLI ATTI DEL SANT'UFFIZIO, por Walter Brandmüller y Egon Johannes Greipl. Leo S. Olschki Editore; Florencia, 1992.

NICOLAS COPERNICUS: COMPLETE WORKS. Traducción y comentarios de Edward Rosen. The Johns Hopkins University Press; Baltimore, 1992.

GALILEO GALILEI: SIDEREUS NUNCIUS-LE MESSAGER CELESTE. Texto, traducción y notas de Isabelle Pantin. Les Belles Lettres; París, 1992.

GALILEO, BELLARMINE, AND THE BIBLE, por Richard J. Blackwell. University of Notre Dame Press; Notre Dame, 1991.

Los nombres de Copérnico y Galileo aparecen indisolublemente unidos, por un lado, al nacimiento de la astronomía moderna y, por otro, al binomio ciencia y fe religiosa. Hasta tal punto eso es cierto que muchos que ignoran en qué consistieron las innovaciones observacionales y mecánicas de Copérnico y Galileo, sí saben que toparon con la Iglesia, aunque desconozcan el alcance del enfrentamiento. Los hay incluso que creen que el "asunto Copérnico-Galileo" no se zanjó hasta la reciente decisión vaticana de abrir los archivos a cuantos investigadores mostraran interés.

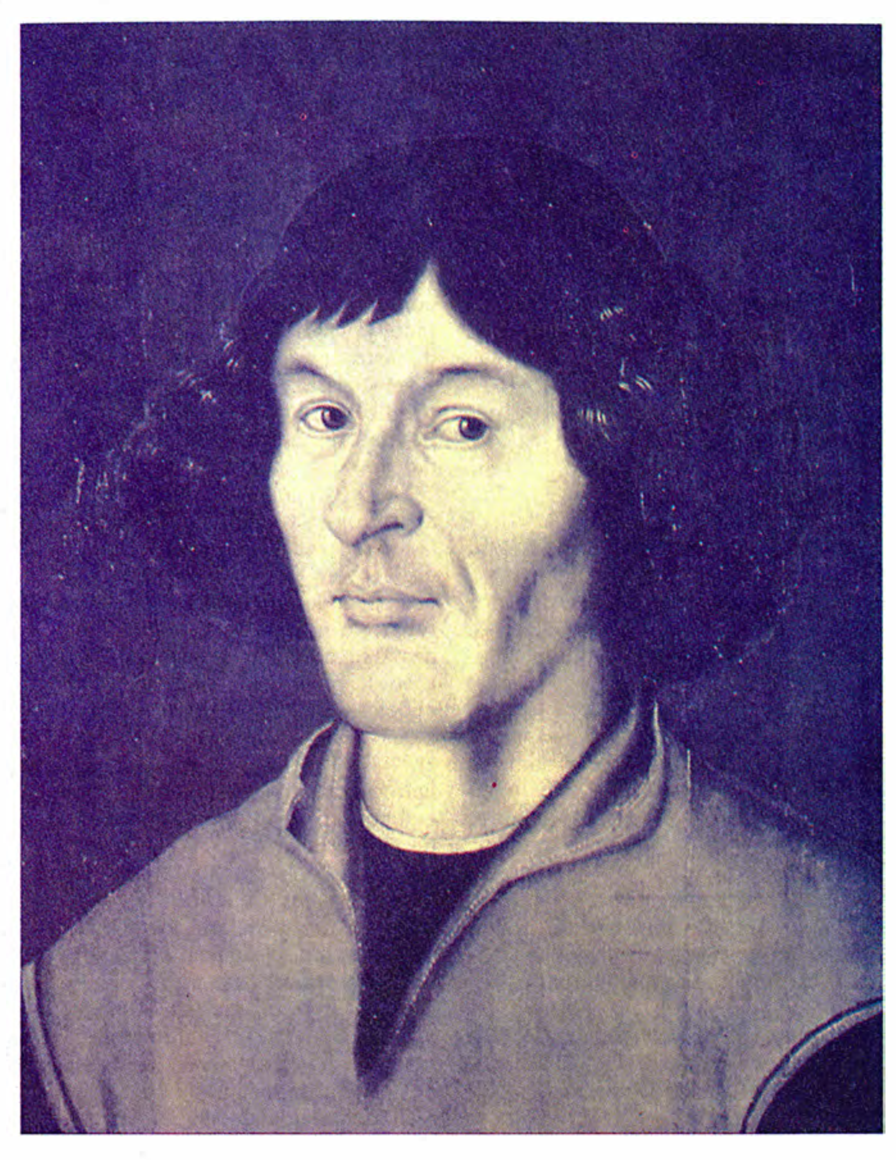
En historia, y por tanto en historia de la ciencia, existe un mandato imperioso: *Ite ad fontes* (acudid a las fuentes). El lector puede hacerse ya una idea cabal del sistema copernicano y del galileano, así como de la controversia que generaron y su desenlace, con la documentación original, vale decir, con los textos de Copérnico y Galileo y las actas del Santo Oficio. Hemos elegido ediciones recientes de la máxima fiabilidad crítica en lenguas modernas que permitan moverse con desenvoltura.

Copernico, Galileo e la Chiesa. Fine della controversia (1820). Gli Atti del Sant'Uffizio se centra en el reconocimiento, por parte del Santo Oficio, de la compatibilidad del sistema heliocéntrico con la fe católica, con motivo del "imprimatur" solicitado por Giuseppe Settele, profesor de astronomía de la Universidad de Roma, para el segundo volumen de sus "Elementos de óptica y de astronomía", donde sostenía la validez del sistema copernicano.

Desde el mismo momento de su aparición en 1632, el *Diálogo* de Galileo resultó una obra controvertida. Así, en junio de ese año el francés Claude Guillermet Beaurégard rebate la argumentación galileana, línea que abonarán numerosos autores a lo largo de ese decenio, mientras que en su defensa salía, entre otros, Bonaventura Cavalieri, clérigo que en Parma y en Bolonia enseñaba el heliocentrismo. Más común fue, sin embargo, la vía media, aquella que ponía en el mismo nivel epistemológico los sistemas de Ptolomeo, Tycho Brahe, Copérnico y "muchos otros", como señalaría Pascal. Escéptico se mostraba también Francis Bacon. Los astrónomos jesuitas (Giovanni Battista Riccioli en su *Almagestum novum*, de 1651) se afanan en aclarar que los decretos antigalileanos de los dicasterios romanos no contenían declaraciones de fe, porque no les pertenecía a ellos emitir afirmaciones de ese tenor. Y aunque la balanza se inclina del lado heliocéntrico, todos esperan pruebas contundentes que lo hagan incontrovertible.

El rigor de la congregación romana se relaja con la edición autorizada del *Diálogo* en 1710. Diez años más tarde, el copernicanismo recibe un primer espaldarazo sólido con el descubrimiento, por James Bradley, de la aberración de la luz de las estrellas fijas. Cae otra barrera en el año 1757, cuando se borran del *Indice* los libros que defienden la doctrina heliocéntrica.

El último acto lo protagoniza Settele cuando solicita el "imprimatur" del Santo Oficio para su defensa del heliocentrismo. Brandmüller y Greipl detallan día a día el desarrollo de los acontecimientos, trazan un perfil sutil de cada uno de los partícipes y concluyen con un análisis de las razones esgrimidas por los partidarios y opositores, vale decir, de Maurizio Benedetto y Filippo Anfossi, ambos



Nicolás Copérnico (1473-1543).

dominicos. Si la hábil redacción de la obra mantiene la tensión del lector, no decae el interés con la documentación exhaustiva aportada de las fuentes (registros, comunicaciones, cartas, votos, notas y demás) que ocupan dos tercios de esta obra extraordinaria.

Con motivo del quinto centenario del nacimiento de Nicolás Copérnico (1473-1543), la Academia Polaca de Ciencias auspició una edición monumental de sus obras en el latín originario y en versiones, fidedignas y comentadas, a varias lenguas modernas (polaco, francés, ruso, inglés y alemán). De la traducción inglesa se ocupó Edward Rosen, un experto madrugador en los astrónomos de la revolución científica. Buscó la ayuda en su tarea de Erna Hilfstein. Fruto de aquella colaboración, hoy puesta al alcance de todos los bolsillos por The Johns Hopkins University Press, es la traducción comentada de la obra magna, *De revolutionibus*, y otros escritos, los llamados menores, que abarcan la traducción copernicana de las *Cartas* de Teofilacto, el *Commentariolus*, la *Carta contra Werner*, escritos varios y correspondencia.

Copérnico nació y aprendió las primeras letras en Torun, una ciudad entonces prusiana y ahora polaca. A los dieciocho años entró en la Universidad de Cracovia, en un momento en que el centro europeo miraba deslumbrado cuanto acontecía en la Italia renacentista. Había en Cracovia cierta tradición astronómica, reflejada en el cómputo de tablas para el meridiano del lugar y en el cultivo de la matemática. Lo usual en la universidad media de finales del XV era la glosa o explicación del *Tractatus de sphaera* de Juan de Sacrobosco y la *Theorica planetarum Gerardi*; las más adelantadas se hacían eco de los trabajos de Georg Peurbach.

En 1496 Copérnico marcha a Bolonia, donde frecuenta las clases de Domenico Maria Novara, conocido por haber corregido en 1° 10′ la latitud de las ciudades mediterráneas dada por Ptomoleo en su *Geografía.* (Novara fue más lejos y postuló una lenta modificación del eje de la Tierra, idea que recoge Copérnico en *De revolutionibus.*) Tras una breve estancia en Roma, con motivo del año jubilar de 1500, donde da algunas clases de astronomía y observa un eclipse parcial, se encamina hacia Frombork para optar a una canonjía. Pero los estatutos exigen poseer algún título universitario, del que todavía carece. Vuelve a Italia y se doctora en leyes por la Universidad de Ferrara en 1503.

La primera obra de Copérnico en que desaparece la Tierra, ahora móvil, del centro del universo para acomodar al Sol, ahora inmóvil, no se publicó hasta el siglo XIX: *Nicolai Copernici de hypothesibus motuum coelestium a se constitutis commentariolus* (el *Comentariolus*). Se trata de un opúsculo breve, aunque claro y esquemático, escrito en torno a 1510, que preludia los *De revolutionibus orbium coelestium libri sex* (el *De revolutionibus*), obra publicada en 1543.

La astronomía que Copérnico aprendió se fundaba en el *Almagesto* de Ptolomeo, que se enseñaba completo en la edición latina de Gerardo de Cremona o, en retazos, a través de los manuales del mencionado Peurbach o de su discípulo Regiomontano (*Epítome del Almagesto de Ptolomeo*). En la cosmología del alejandrino del siglo II reina la física de Aristóteles, que sustentará las bases de las hipótesis astronómicas vigentes. Suelen reducirse éstas a cuatro nucleares: el geocentrismo, la dicotomía de los dos mundos, el principio de plenitud y el movimiento circular uniforme.

De acuerdo con el geocentrismo, la Tierra, que ocupa el corazón del cosmos, se halla en reposo y a su alrededor giran planetas, Sol y estrellas fijas. Había un mundo infralunar, el de los cuatro elementos, amasado de cambios, de generación y corrupción, donde el movimiento es rectilíneo; y había un mundo supralunar, sin cambios e imperecedero, cuya materia era éter y circular su movimiento. Afirmaba el principio de plenitud que, entre la Tierra y el límite último del mundo, unas esferas sucedían concéntricamente a

otras sin solución de continuidad, sin espacios vacíos. Por último, el único movimiento que convenía a los cuerpos celestes era el circular uniforme en torno al centro, que persistía fijo.

El copernicanismo ataca la línea de flotación de la cosmología aristotélico-ptolemaica y levanta su propio armazón teórico, esbozado en los siete famosos postulados del *Commentariolus*; *1.* No existe un centro común a todos los orbes o esferas celestes; *2.* el centro de la Tierra no es el centro del universo, sino el centro exclusivo de los cuerpos graves y del orbe lunar; *3.* todos los orbes circundan el Sol que, por decirlo así, se halla en su punto medio, de suerte que el centro del universo yace cerca del Sol; *4.* la razón entre la distancia del Sol a la Tierra y la que media entre ésta y el techo del firmamento es mucho menor que el valor de la razón entre el radio terrestre y el intervalo del Sol a la Tierra, de forma tal que esta última distancia resulta imperceptible en comparación con la altura del firmamento; *5.* cualquier movimiento que parezca desarrollarse en el firmamento no se debe a éste, sino a la Tierra. En consecuencia, la Tierra, junto con los elementos que la circundan, realiza en movimiento diario una revolución completa alrededor de sus polos fijos, en tanto que el firmamento, o último cielo, permanece en reposo; *6.* lo que reputamos movimientos del Sol no constituyen tales, sino que se deben al movimiento de la Tierra y de nuestro orbe, en el cual giramos en torno al Sol, lo mismo que los demás planetas. La Tierra desarrolla, pues, varios movimientos; *7.* lo que en los planetas aparece como alternancia de movimiento directo y retrógrado no está causada por ellos, sino por la Tierra. Basta, pues, el movimiento de la Tierra para explicar muchas de las aparente irregularidades de los cielos.

El primer postulado de Copérnico atentaba contra la tesis geocéntrica; el tercero, amén de rechazar el geocentrismo, negaba la distinción entre mundo sublunar y mundo supralunar. Frente a la idea de plenitud, propone que la distancia del Sol a la Tierra es despreciable comparada con el radio de la esfera de las estrellas fijas. Por último, los postulados *5, 6* y *7* ponen en cuestión el viejo axioma aristotélico de que todo cuerpo tiene su movimiento natural propio y único. Pero Copérnico no rompe del todo con el aristotelismo. Mantiene, por ejemplo, el principio del movimiento uniforme. En la propia ordenación del *De revolutionibus* Copérnico sigue, en los dos primeros libros, la pauta del *Almagesto* y del *Epítome.* (Aborda la teoría solar en el tercero, la teoría lunar en el cuarto, la teoría planetaria de la longitud en el quinto y, de la latitud, en el sexto.)

Si el soporte copernicano reside en la trigonometría, Galileo Galilei establece en *Sidereus nuncius* los fundamentos de la astronomía experimental. De la aplicación del telescopio, su construcción y de la óptica subyacente trata con pormenor en el texto introductorio, notas y apéndices Isabelle Pantin en su edición crítica de *Le messager celeste*. Incoa una nueva colección que la Budé parisiense proyecta dedicar al siglo XVII.

Pantin se apoya para las cuestiones técnicas en el trabajo de Albert van Helden, cuya traducción inglesa del *Sidereus* se glosó en estas páginas, y para las andanzas cortesanas de Galileo, indisolublemente unidas a la construcción y éxito de sus telescopios, en Mario Bagioli, quien acaba de poner al día los datos ofrecidos en los artículos manejados por Pantin en *Galileo courtier*, publicado por The University of Chicago Press. La autora, por su parte, ha echado el resto en un rastreo exhaustivo de las fuentes —manuscritos y ediciones del siglo XVII— y en su personal análisis del contenido.

Si el estudio del movimiento y la mecánica había absorbido la atención de Galileo hasta 1609, las noticias de la invención de un telescopio en Holanda le inducen a construir el suyo, dirigiéndolo primero hacia la Luna, en la que descubre una superficie irregular, sin la lisura que se le suponía; lo enfocó luego hacia Júpiter, hallando los satélites "mediceos", así llamados por él en honor de Cosme II. Al destacar la semejanza entre el relieve terrestre, el de la Luna y el de los planetas, Galileo hundía su primer rejón contra la cosmología aristotélica.

El contexto cultural donde debe inserirse la cuestión galileana ha sido objeto de escasos estudios. De ahí el interés del trabajo histórico realizado por Richard J. Blackwell en *Galileo, Bellarmine, and the Bible*. Aquí nos ceñiremos a la aportación de dos textos que desempeñaron un papel destacado en el desarrollo de los acontecimientos y que no aparecen referidos en el título: la *Carta sobre la opinión de los Pitagóricos y Copérnico sobre el movimiento de la Tierra, la estabilidad del Sol y el nuevo sistema pitagórico del mundo*, de Paolo Antonio Foscarini, y los *Comentarios al libro de Job*, de Diego de Zúñiga.

Paolo Antonio Foscarini, fraile carmelita, escribió la epístola que tanto habría de inspirar a Galileo en 1615. Se propone en ella demostrar que el modelo heliocéntrico de Copérnico, apuntalado por Galileo, no contradice ni el texto bíblico ni la tradición teológica que algunos forzaban en sentido opuesto. Se trata, pues, de un análisis hermenéutico e histórico-filosófico. Acude a un recurso dialéctico reavivado por los humanistas de las dos centurias precedentes, aquel que consiste en exponer primero concatenadas las tesis que él negará y luego los fundamentos de esta recusación.

La tesis oficial se resumía en dos proposiciones: la Tierra, estática, permanece en el centro del universo y el Sol se mueve en torno a ella. Foscarini cree, por contra y no obstante carecer todavía de una prueba astronómica contundente, que la razón está de parte de los heliocentristas y no vale apelar a la autoridad de la Escritura, cuando sabido es que Dios se acomoda en su revelación al modo de entender de los hombres de cada tiempo; aduce el ejemplo del uso metafórico de la expresión "el brazo de Dios".

El español Diego de Zúñiga escribió sus *Comentarios* en 1584, donde glosa el versículo 9,6, que dice "(Dios) conmueve la Tierra de su lugar y hace temblar sus columnas", en un sentido concorde con el nuevo sistema defendido por Copérnico. Hasta su mandato de expurgación en 1616, el texto sirvió para crear una corriente de opinión favorable a las nuevas ideas, que hubieron de medirse con las ptolemaicas. La cuestión sólo podía dirimirse con la observación astronómica, que tardaría aún muchos años en llegar. (L.A.)

Biodiversidad

Merma en España

LIBRO ROJO DE LOS VERTEBRADOS DE ESPAÑA. Dirigido por Juan Carlos Blanco y José Luis González. ICONA, Colección Técnica. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Madrid, 1992.

Se trata de una edición nueva de la *Lista roja de los vertebrados*, publicada por el propio Icona en 1986. En la preparación de este nuevo volumen han colaborado 40 auto-

res, como redactores, especialistas colaboradores, o encargados de la organización. El libro lleva una dedicatoria y un recuerdo a la memoria del malogrado ecólogo Fernando González Bernáldez, que tanto influyó sobre algunos de los autores y sobre la ecología española en general.

En una primera lista se incluyen todas las especies de vertebrados españoles (de la Península, Baleares y Canarias), exceptuando los peces marinos, señalando el riesgo que se estima que corren en el mundo y en España y que quedan comprendidas, en lo que a su protección legal se refiere, dentro de distintas disposiciones promulgadas en España y convenios y reglamentos internacionales. Se incluyen también las subespecies, cuando se considera que están en particular situación de riesgo. En esta lista las unidades taxonómicas se distinguen como introducidas, extintas, posiblemente extintas, en peligro, vulnerables, raras, indeterminadas, insuficientemente conocidas, fuera de peligro y no amenazadas. Las no amenazadas incluyen el 35 % de los peces de agua dulce, el 80 % de los anfibios, el 68 % de los reptiles, el 64 % de las aves y el 45 % de los mamíferos. Además de los nombres científicos siempre se dan los vulgares, en castellano, catalán, gallego y vasco; la lista parece cuidada, aunque algunos nombres catalanes ("gat frèstec", "teixó", "llúdrica") no se escriben en la forma más usada o dada por correcta.

Todas aquellas unidades taxonómicas sobre las que pesa algún riesgo justifican un tratamiento más detallado, que frecuentemente incluye documentación nueva, distribuida en apartados titulados: "Categoría de amenaza", "Distribución", "Hábitat", "Población", "Amenazas", "Medidas de conservación" y, en su caso, "Notas". Todos estos textos encierran información muy interesante, con comentarios de especialistas y siempre refrendada por sendas listas de referencias bibliográficas. El libro lleva al final un índice alfabético con los nombres de animales, latinos y vulgares. La edición es muy cuidada, con deliciosas viñetas que ilustran algunas de las especies.

Parece que la costumbre obliga, en las reseñas, a poner reparos o exponer las opiniones del referente que generalmente cree que lo haría mejor. En este caso lo único que se me ocurre es lo siguiente: esta edición no ha ahorrado espacio y, puesto que el número de especies amenazadas es un tanto por ciento muy elevado de la fauna de vertebrados total de España, quizá se hubieran podido combinar, unificándolas, las dos partes del texto, en una secuencia única con todos los vertebrados de España, lo cual hubiera facilitado la comparación entre especies o subespecies próximas, unas amenazadas y protegidas y otras no, sobre todo cuando existe el riesgo de que sean confundidas, o cuando están separadas geográficamente o bien si se encuentran en diferentes situaciones de peligro de extinción. Si las distintas listas bibliográficas que lleva cada especie se hubieran refundido todas en una lista única al final del libro, se hubiera ganado también bastante espacio. Tal como está, el volumen es muy manejable y seguramente será útil para proporcionar información reciente, para dirimir conflictos y confrontar opiniones particulares. (R. M.)

Infecciones

Tuberculosis

LA TUBERCULOSIS Y SU HISTORIA, por María José Báguena. Fundación Uriach; Barcelona, 1992.

Este volumen hace el número tres de una nueva "Colección histórica de Ciencias de la Salud" auspiciada por la Fundación Uriach 1838, empeño editorial que reafirma el largo compromiso de esta familia empresarial catalana con el mecenazgo de la disciplina. Consta de un Prefacio, firmado por José María López Piñero, una Introducción y ocho capítulos, además de una Bibliografía. El texto se encuentra profusamente ilustrado, en general con tino y buen gusto.

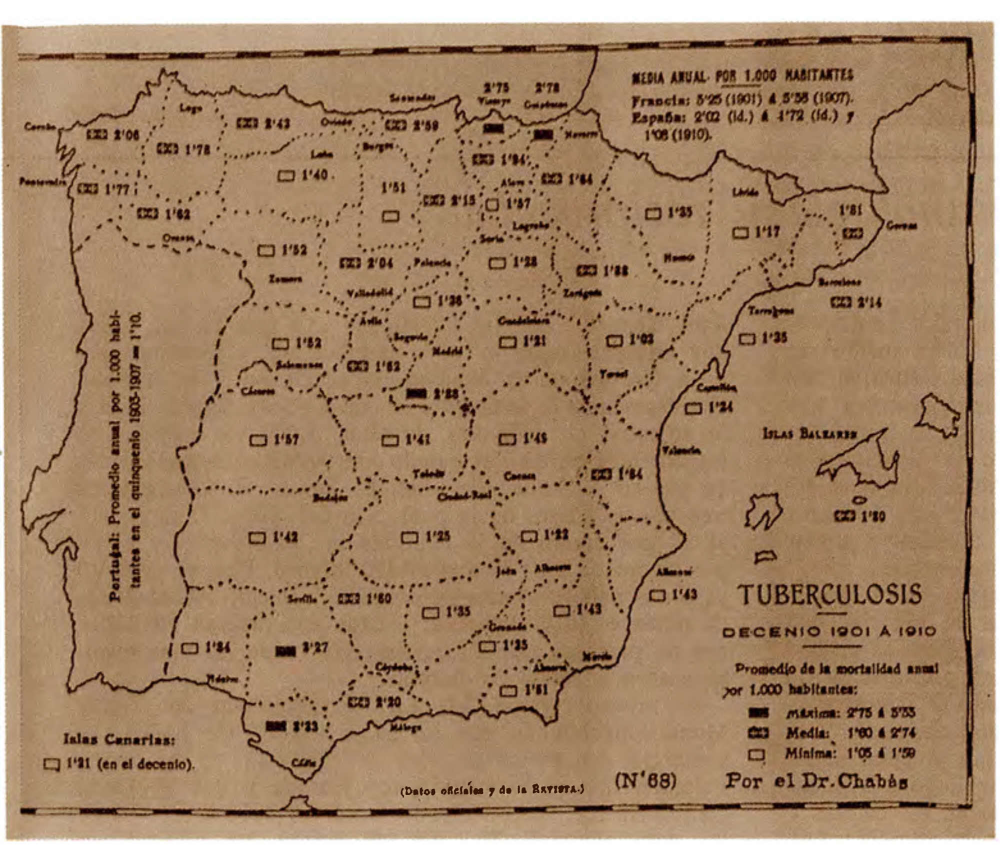
Pese a los propósitos de su autora, expresados en la Introducción y en el título, lo que se traza es la historia de lo que la medicina en las sociedades occidentales ha dispuesto durante los dos últimos siglos en torno al padecimiento que hoy nombramos como tuberculosis, apoyada principalmente en la consulta de trabajos anteriores. El primer capítulo, denominado de forma que induce a error como "La tuberculosis en la Antigüedad", resume las noticias sobre la existencia del mal y los conocimientos médicos al respecto hasta finales del siglo XVIII, mientras que los siguientes abordan, respectivamente, la tuberculosis en el siglo XIX, el descubrimiento de Koch, la polémica de la tuberculina, las medidas sanatoriales, la vacuna BCG, los recursos quimioterápicos y la evolución actual.

Esta predilección por lo contemporáneo favorece, sin duda, la adopción de una unidad de concepción en lo que se refiere a la entidad tuberculosis que, desde una perspectiva estrictamente historiográfica, sería, cuando menos, matizable. En efecto, de ella derivan algunos efectos indeseables, como se observa en el siguiente párrafo tomado de la página 34: "El diagnóstico de esta afección se hallaba estancado a la espera de un método objetivo que permitiera deslindarle de otras enfermedades..."

Es dudoso que una reflexión historiográfica a la altura de los tiempos nos asista en levantar construcciones tan precarias como esta de un diagnóstico en la sala de espera. Esta formulación favorece una visión teleológica de la historia, donde el pasado se muestra absolutamente dependiente del presente, o, por mejor decir, de los triunfos del presente.

La historia de las enfermedades es uno de los campos más apasionantes de la historiografía y, a la vez, de los más complicados. La interrelación entre una visión sincrónica y una diacrónica se columpia sobre una base muy elástica, la de la definición de la enfermedad. Como quiera que ésta ha variado históricamente, puesto que se trata de una reflexión humana que se produce en contextos sociales, científicos y culturales determinados, el diagnóstico retrospectivo —fuera de contexto— resulta una empresa muy arriesgada. En el caso de las enfermedades transmisibles, la dificultad se acrecienta ante los cambios palmarios sufridos por el pensamiento médico, muy en particular los derivados de la incorporación del laboratorio a la gestación del conocimiento. Un reciente libro editado por A. Cunningham y P. Williams, *The Laboratory Revolution in Medicine,* y el adelanto que el primero publicó en España ("La transformación de la peste. El laboratorio y la identidad de las enfermedades infecciosas", *Dynamis* 11, 1991, 27-71) subrayan muy claramente estos efectos.

A este punto de vista culturalista se opone naturalmente una línea que plantea "la objetividad de lo biológico", como factor superior. Después de las aportaciones de la antropología cultural médica del último medio siglo, no obstante, es una posición que es defendida más por los médicos en activo, directamente dependiente de



Mapa de la tuberculosis en España.

lo que se ha llamado la "filosofía implícita" de su práctica profesional, que por los historiadores de la medicina. Se ilustra así la distancia que produce el crecimiento especializado de la historia de la medicina,como cualquier otra especialización. Por eso resulta sorprendente que una componente de un grupo tan activo y puntero de dicha disciplina como es el Instituto Valenciano deje pasar esta oportunidad de compartir las novedades de su ciencia con el conjunto de los que se acercarán a este libro por su interés o curiosidad.

Bien es cierto que el estudio retrospectivo de la tuberculosis es uno de los raíles sobre los que se ha asentado el triunfo de la microbiología, en la medida en que la disminución de su prevalencia y, sobre todo, la mortalidad causada por ella en los países industrializados se ha ligado al descubrimiento de su causa biológica y a la implantación de determinadas medidas de prevención y terapéutica. Por ello es difícil obviar esta querencia hacia el relato heroico que complacerá, sin duda, a la mayoría de sus lectores profesionales de las ciencias de la salud por su iatrocentismo.

Y si pasamos esta objeción profesional, nos encontramos con un texto ágil, ajustado para satisfacer esa curiosidad de la que hablábamos, con numerosas ilustraciones y una tipografía que lo hace muy grato a la vista, aunque hay que advertir que la perspectiva del relato recae, tal vez con más profusión de lo conveniente, en protagonismos anglosajones, consecuencia de su peso en la bibliografía utilizada. Hay algunos errores sintomáticos, en este sentido, como dar en inglés los títulos de sendas obras de Lebert y Bremer, originalmente impresas en francés y alemán, como se comprueba con una consulta a un repertorio de fuentes tan usual como el norteamericano *Index Catalogue* en sus dos primeras series.

Una bibliografía escogida cierra el volumen, y hay que respetar los criterios de selección de la autora, muy generosa con la limitada producción española. Una objeción inevitable es la que merece la ausencia de un clásico en la historiografía de la tuberculosis como *La tuberculose au cours des âges*, por Charles Coury. En descargo de la autora diremos, no obstante, que su difícil consulta o localización (es una edición de los Laboratorios Lepetit) la hace escasamente susceptible de manejo por el público general. (E. R. O.)

Ensayo

Barry R. Bloom

Inmunología y reciprocidad

La reciprocidad, reconocida como un valor fundamental en las relaciones humanas, no ha solido ser tenida por importante para el trabajo científico. Sin embargo, pocos sectores de la ciencia biomédica han proporcionado más oportunidades que el de la inmunología para la recíproca interacción entre la ciencia y el mundo. El conocimiento de los mecanismos básicos del sistema inmunitario resulta imprescindible para combatir con éxito las infecciones, eliminar los tumores y aliviar las alergias y las enfermedades de autoinmunidad.

En este sentido, la inmunología se injerta en el clásico paradigma de la unidireccionalidad de la ciencia, que procede de la fundamental a la aplicada. Pero es crucial advertir que muchas de las aplicaciones prácticas de la inmunología —tests diagnósticos, vacunas e intervenciones terapéuticas— se derivan de investigaciones de base emprendidas sin pensar en ningún destino práctico inmediato. Por citar sólo un ejemplo, lo que llevó a la identificación del receptor del virus del sida en las células *T* fue la investigación fundamental sobre la comunicación entre linfocitos.

En la comunidad científica preocupa mucho el hecho de que la sociedad parece interesarse más cada día por la solución de los problemas del mundo real sin reconocer que las aplicaciones útiles no pueden ser impuestas por ley, sino que dependen del conocimiento básico aún por adquirir. Y en los tiempos modernos este conocimiento ha sido fruto de la imaginación de científicos que desarrollaron libremente sus ideas originales, prescindiendo de la inmediata utilidad que en ellas percibieran. Aunque parezca siempre destinada a cubrir nuestras necesidades, la ciencia se antepone de suyo a cualquier otro fin.

Pero, en otro sentido, la comprensión de los fenómenos inmunitarios se ha derivado de un paradigma distinto, debiéndose a la reciprocidad con la medicina clínica y a los esfuerzos por dominar las enfermedades. Por ejemplo, los estudios sobre niños con raros trastornos genéticos, que les hacen altamente susceptibles de infecciones, ayudaron a entender el importantísimo papel del timo y las células productoras de anticuerpos.

Gracias a esta reciprocidad se ha conseguido la última aplicación de la inmunología al mejoramiento de la condición humana: las vacunas. Como bien saben los economistas, prevenir la enfermedad es mucho menos costoso que curarla, y la vacunación ha resultado ser una de las más eficaces y económicas intervenciones para evitar la muerte y la enfermedad. En varios países existen programas de inmunización cuyo resultado final será la erradicación de la difteria, tétanos, poliomielitis, sarampión, rubéola, paperas, tos ferina y meningitis bacteriana. Se pretende reducir la pneumonía y la gripe en los adultos mayores de 65 años, así como promover el desarrollo de las intervenciones inmunológicas, no sólo contra las enfermedades infecciosas sino también contra las alergias, la artritis, la esclerosis múltiple y el cáncer.

Desde 1974, los esfuerzos de la UNICEF y de la Organización Mundial de la Salud han elevado del 15 al 80 % el número de niños que en el mundo entero reciben inmunización.

En su libro *Preparing for the Twenty-First Century* dice Paul Kennedy que las cuestiones más graves que habrá que afrontar según se vaya entrando en la próxima centuria son las de la equidad, la población y el entorno. Curiosamente, la inmunología quizá pueda aportar algo a la solución de cada una de ellas. Entre los nacidos en las distintas partes del mundo hay enormes desigualdades en cuanto a calidad de vida. El Tercer Mundo contiene tres cuartas partes de la población del globo. Ocurren allí el 87 por ciento de la totalidad de nacimientos y el 98 por ciento de toda la mortalidad infantil. Una de cada 10 personas padece alguna enfermedad tropical; 190 millones de niños están desnutridos; y cada año mueren 10 millones de personas por infecciones graves de las vías respiratorias o a causa de diarreas.

Al mismo tiempo, los EE.UU. adquieren del Tercer Mundo muchas de sus materias primas. De hecho, su comercio con países en vías de desarrollo es de mayor volumen que el mantenido con Europa y con el Japón conjuntamente. Reconociendo tanto las necesidades como las conveniencias, 71 jefes de estado, un número sin precedentes, se reunieron en 1990 en las Naciones Unidas para celebrar la Cumbre Mundial en Defensa de la Infancia y se comprometieron a poner la salud y la educación de los niños en la primera línea del orden del día internacional. Y la inmunología y las vacunas desempeñarán un especial papel. Hacia finales de la década podrán quedar la poliomielitis paralizante completamente erradicada, el tétanos neonatal eliminado y el sarampión controlado. Aunque los parásitos son la principal fuente de infección, no existe ninguna vacuna contra un parásito humano; es obvio que hay urgente necesidad de vacunas contra el paludismo, la leishmaniasis y otras enfermedades parasitarias.

A menudo se oye argüir que lo único que se consigue manteniendo vivos a muchos niños del Tercer Mundo es aumentar los sufrimientos que se derivan de la pobreza y la malnutrición. Quisiera indicar que en ningún país han disminuido las tasas de nacimientos antes de que lo hayan hecho las de mortalidad y, también, que uno de los más poderosos factores de reducción de la fertilidad es la supervivencia de los niños —mantenerlos vivos de manera que sepan sus padres que ellos les cuidarán en su vejez.

Esta sinuosa senda conduce inevitablemente al que será el problema más grave para el siglo próximo: el del medio ambiente. Sólo una acción urgentísima y a gran escala puede proteger el futuro de nuestro planeta: la de reducir la presión que está ejerciendo la población sobre los recursos naturales de la tierra. Este punto crucial respecto al entorno fue virtualmente ignorado en la Cumbre Internacional celebrada el año pasado en Río de Janeiro.

Al reflexionar sobre algunas de las reciprocidades que se dan entre la inmunología y el mundo real, no puedo menos de llegar a la conclusión de que la investigación biomédica, si se la deja que prospere, encierra un potencial incalculable para el progreso humano... y me adhiero a la opinión de Oscar Wilde de que “un mapamundi en el que no figure la utopía no se merece ni una mirada”.

Seguiremos explorando los campos del conocimiento



INSTRUMENTOS MATEMATICOS DEL SIGLO XVI, por Mª Isabel Vicente Maroto

Los científicos e ingenieros al servicio de la Corona española manejaron, perfeccionaron y en ocasiones diseñaron instrumentos matemáticos.

VASTAS PROVINCIAS IGNEAS, por Milliard F. Coffin y Olav Eldholm

La formación de estos campos inmensos de lava, que registran poderosos pulsos de actividad magmática, pudo haber desencadenado cambios importantes en el entorno global.

MODULOS EVOLUTIVOS EN LAS PROTEINAS, por Russell F. Doolittle y Peer Bork

Muchas proteínas están constituidas por un conjunto de elementos modulares.

FLUIDOS ELECTRORREOLOGICOS, por Thomas C. Halsey y James E. Martin

Estos materiales pueden proporcionar a los ingenieros máquinas más rápidas y adaptables.

LAS PLANTAS CON POLINIZACION ACUATICA, por Paul Alan Cox

Consideradas antaño meras aberraciones de la naturaleza, estas fanerógamas acuáticas evidencian la convergencia evolutiva hacia unas estrategias de polinización eficientes.

SIMULACION DE LESIONES CEREBRALES, por Geoffrey E. Hinton, David C. Plaut y Tim Shallice

Los adultos afectados de lesiones cerebrales cometen extraños errores de lectura. Cierta red neuronal simulada, a la que se enseñó a leer y luego se la dañó deliberadamente, se comporta de un modo muy parecido.

QUIMICA DE LAS COMUNICACIONES CEREBRALES, por Jean Pierre Changeux

La actividad del cerebro está regulada por la interacción entre neurotransmisores y receptores. El esclarecimiento de la estructura de los receptores y de la dinámica de su actividad arroja nueva luz sobre el modo de acción de los fármacos.

LA MUERTE DE LA DEMOSTRACION, por John Horgan

Los ordenadores están transformando las vías para el descubrimiento, la demostración y la comunicación de ideas matemáticas. ¿Tiene cabida la certeza absoluta en este nuevo "mundo feliz" huxleyano?

